



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DEPARTAMENTO DE GÉNÉTICA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LABIO HENDIDO CON  
O SIN PALADAR HENDIDO AISLADO EN UNA MUESTRA  
DE RECIÉN NACIDOS MEXICANOS”**

## **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA  
PRESENTA:

*Dra. Beatriz Luna Barrón*

DIRECTOR DE TESIS:

*Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*"... Aunque lo exiguo de nuestras personalidades nos impide en estos casos ser voceros de su causa, creemos, y después de este viaje más firmemente que antes, que la división de América en nacionalidades inciertas e ilusorias es completamente ficticia. Constituimos una sola raza mestiza, que desde México hasta el Estrecho de Magallanes presenta notables similitudes etnográficas."*

*Fernesto Guevara De la Berna*

*Dedicatoria*

*A mi Patria Bolivia*

## *Agradecimientos*

A nuestro Señor, quien nos permite conocer la maravilla de su creación, manifestando en cada detalle de ella su infinito amor por nosotros.

Al Ing. Rudy Luna Álvarez por su fortaleza, sabiduría y amor entregados en cada etapa de mi vida, Gracias papi!!, a la Mgs. Betty Barrón Achá por su nobleza, inteligencia y amor que acompañaron cada momento de mi vida, Gracias Mami!!! y al Lic. Ruddy Luna Barrón por la lealtad, enseñanzas y cariño que compartimos, Gracias Hermano!!!

Al Dr. Osvaldo Mutchinick Baringoltz, tutor de la presente tesis, por darme la oportunidad de formarme como médico Genetista en este departamento y al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

A Dr. Jose Liders Burgos Zuleta por su amor, compañía y apoyo constantes.

Al personal del departamento de Genética por su tiempo, enseñanzas y amistad otorgados durante mi residencia.

A México, por su hospitalidad durante mi formación como médico especialista.

*B. Luna B.*

# Índice

---

	Página
1.0 Introducción	
1.1 Reseña Histórica.....	1
1.2 Definiciones.....	2
1.3 Clasificación.....	3
1.4 Aspectos Epidemiológicos.....	6
1.5 Embriología.....	11
1.6 Etiología.....	14
1.7 Factores de Riesgo .....	16
1.8 Justificación.....	31
1.9 Planteamiento del Problema.....	32
2.0 Objetivos.....	33
3.0 Hipótesis.....	34
4.0 Metodología.....	34
5.0 Resultados.....	39
5.1 Características epidemiológicas del LH+/-PH aislado en RNV mexicanos .....	39
5.2 Características antropométricas del LH+/-PH aislado .....	49
5.3 Análisis de factores de riesgo asociados a LH+/-PH aislado.....	53
6.0 Discusión.....	69
7.0 Conclusión.....	79
8.0 Bibliografía.....	81
9.0 Anexos.....	90

# FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LABIO HENDIDO CON O SIN PALADAR HENDIDO AISLADO EN UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS VIVOS MEXICANOS

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 RESEÑA HISTÓRICA.

El dato más antiguo sobre labio hendido con o sin paladar hendido se sitúa aproximadamente 2000 años antes de Cristo en una estatuilla griega de terracota que muestra indicios de labio hendido, actualmente se encuentra en el museo arqueológico de Corinto, Grecia (Bhattachayra S., et al, 2009). Se ha sugerido la existencia de esta malformación en varias momias egipcias, una de ellas correspondiente a la momia de un Faraón. En los diálogos de Platón en su obra titulada "La República" se propone un origen mágico para esta malformación relatando la idea de "deshacerse de esos niños por ser de mal presagio y así evitar las tempestades". De acuerdo con la literatura varias culturas le atribuían un sentido divino, en algunos casos asociado superpoderes o malignidad (Tressera L., 2005)

En la cultura china existe evidencia de la que se propone como la primera cirugía de un paciente con Labio hendido (Bhattachayra S., et al, 2009. Tressera L. 2005), por otra parte, al parecer fue Celso (cirujano romano, 25 años después de Cristo) quien inicia su tratamiento quirúrgico en referencia al labio hendido bilateral.

Respecto a su denominación en los registros de Galeno (médico griego 1129 después de Cristo) se ha encontrado el término "Lagocheilos", cuya descripción corresponde a hendiduras labiales (Tressera L.2005) presentes en algunos niños (as) de la región. El término "labio leporino" como referencia a esta entidad, deriva del griego "léprum" que significa liebre por el parecido con el labio superior de las liebres que fisiológicamente tiene una hendidura medial, sin embargo se desconoce el lugar y momento en que fue utilizado por primera vez, un probable origen se sitúa aproximadamente en 1550 después de Cristo, en Suecia, donde se consideraba que las mujeres que pasaban su embarazo conviviendo (comiendo, jugando) con liebres tenían como castigo hijos con el labio hendido y además proclamaban la muerte de estos niños por considerarlos en relación con malos presagios para la población. (Tressera L.,2005)

### 1.2 DEFINICIONES.

1.2.1 **HENDIDURA OROFACIAL.** La palabra "hendidura" corresponde a una abertura estrecha, de longitud variable y escasa profundidad en una superficie (Diccionario de la lengua española., 2008), dicho término es considerado un sinónimo de "fisura" al referirse a las hendiduras orofaciales (HOF) (Diccionario Mosby de Medicina.,2006) que por definición médica son "Malformaciones secundarias a defectos embriológicos en la coalescencia de procesos faciales que conllevan la presencia de una abertura no fisiológica estrecha asentada en el labio superior y/o paladar (Hall JG., 2006).

Con base en su anatomía, genética y embriología se conocen tres variantes fenotípicas de las HOF: Labio hendido (LH), Labio hendido con paladar hendido (LH+PH) y Paladar hendido (PH), a su vez

estas entidades conforman 2 grandes grupos, el primero involucra el labio hendido con o sin paladar hendido (LH+/-PH) y el segundo al paladar hendido (PH) (Hall JG., 2006).

De acuerdo con varios autores (Schutte B., et al, 1999., Manna F., et al, 2009, Firt H, 2005) el PH en ausencia de hendiduras labiales es considerado una entidad etiológica y epidemiológicamente distinta de LH+/-PH. Así mismo existen publicaciones que proponen una etiología distinta para LH y LH+PH (Harville EW., et al 2005), basados en los riesgos distintos de recurrencia para cada defecto, sin embargo otros autores los consideran como variantes del mismo defecto que difieren únicamente en la severidad del cuadro (Hsieh EY., et al, 2007). En este sentido la presente investigación se abocará al estudio del LH+/-PH aislado.

**1.2.2 LABIO HENDIDO CON O SIN PALADAR HENDIDO AISLADO.** Se define como un defecto en el labio superior localizado de forma lateral a cualquiera de los pilares del filtrum que puede o no involucrar al paladar (Hall JG, 2006) como consecuencia de un defecto en la fusión de los procesos maxilares y nasales mediales (Reardon W., et al, 2008)

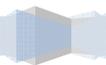
Ocurre en 1 de cada 700 a 1000 recién nacidos vivos (RNV) (Hall JG, 2006., Firt H, 2005), de los cuales el 70-80% son LH+/-PH aislados, es decir; sin asociarse a otras malformaciones congénitas o sin formar parte de un síndrome. Aproximadamente el 50% de los pacientes con labio hendido tiene paladar hendido (Stainer P., et al, 2004). El 80% de los casos es unilateral con predilección por el lado izquierdo (Firt H, 2005).

La extensión de la hendidura puede variar desde la presencia de un pequeño surco en el labio superior (lateral a la línea media) parecido a una cicatriz conocido como pseudohendidura o labio hendido abortado, larvado (Hall JG., 2006) o frustro (Liu Q., et al, 2007) hasta hendiduras bilaterales que se extienden más allá de las fosas nasales comprometiendo los alveolos dentales, el paladar blando y duro (Merrit L., et al, 2005).

**1.2.3 PALADAR HENDIDO. (PH)** Se entiende como la fusión incompleta de los dos procesos palatinos (Hall JG., 2006). El espectro de manifestaciones puede variar desde formas leves como úvula bífida a paladar hendido submucoso o involucrar el paladar duro y blando. Ocurre en 3 a 5.5 de cada 10.000 RNV, de estos el 50% corresponde a PH aislado (Firt H., 2005, McInnes R., et al, 2002).

Como se verá más adelante el PH solo se considera una entidad distinta al LH+/-PH, y no será motivo de esta investigación.

**1.2.3.1 PALADAR HENDIDO SUBMUCOSO.** Es un defecto en el paladar blando, en el cual la mucosa que lo recubre esta intacta, sin embargo se encuentra una “muesca” en el borde posterior del paladar duro, úvula bífida, o diástasis muscular que revela una zona translúcida en la línea media del paladar blando (Carey JC., et al 2009).



1.2.4 **LABIO HENDIDO MEDIAL.** Desde el punto de vista etiológico, fisiopatológico, anatómico, embriológico y genético, esta es una entidad distinta a LH+/-PH, ya que corresponde a un defecto de línea media, que involucra el vermillon, filtrum, premaxila y columna nasal. Puede variar desde una pequeña depresión en el centro del labio superior a la ausencia de premaxila comprometiendo la punta nasal (nariz hendida), en su gran mayoría forma parte de una secuencia de holoprocencefalia o forma parte de síndromes como el Síndrome orofaciodigital y síndrome de Ellis Van Creveld (Firt H., 2005). Esta entidad no se considera parte de LH+/-PH por las razones previamente expuestas, sin embargo se cita su definición para esclarecer dicha diferencia.

### 1.3 CLASIFICACIÓN DE LH+/-PH.

Existen varias clasificaciones, cada una de las cuales hace referencia a esta patología en relación a su causa, anatomía, asociación, severidad, etc.

#### 1.3.1 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A SU ASOCIACIÓN CON OTRAS ENTIDADES.

Tolarova M. et al (1998) basado en 4433 casos (entre RNV y RNM) describió 8 subgrupos de LH+/-PH:

- **LH+/-PH aislados:** La forma aislada ocurre en individuos con LH+/-PH sin otra MC incluyendo anomalías físicas o del desarrollo (Merrit L., 2005). Según la literatura corresponde al 70-80% de los casos (Lidral AC., et al, 2008). De acuerdo con Harville et al (2005) el 91 % de los casos de LH son aislados y el 80% de los casos con LH+PH son aislados (Harville EW., et al, 2005).

En el estudio de Tolarova M., et al (1998) esta forma correspondió al 61.63 % de los casos, los cuales se subdividieron en **LH+/-PH aislados Típicos** (99.33%) de acuerdo a las características de las hendiduras labiopalatinas antes descritas pudiendo ser unilaterales o bilaterales y los **LH+/-PH aislados Atípicos:** (0.67%) caracterizados por presentar hendiduras oblicuas.

Es importante notar que la forma aislada no excluye la presencia de malformaciones congénitas menores (definidas como hallazgos morfológicos que no conllevan consecuencias médicas o estéticas severas para el paciente). La presente investigación se basa en este grupo de LH+/-PH. Sin embargo citamos las otras categorías a fin de esclarecer sus diferencias y conceptos.

- **LH+/-PH como parte de secuencias:** Una secuencia se entiende como un conjunto de anomalías del desarrollo secundarias a un solo defecto primario (Hall JG., 2006). Corresponde al 3.90% de los casos (Tolarova M., et al, 1998).

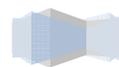
Ejemplos como la holoprocencefalia en la que se puede observar LH+/-PH medial el 8.9% de los casos, secuencia de Robín que incluyen PH y displasia frontonasal que en algunos casos se asocia a LH+/-PH.

- **LH+/-PH en síndromes cromosómicos:** Un síndrome está definido como la presencia de anomalías del desarrollo que ocurren juntas con un patrón reconocible y constante como resultado de una misma etiología que en este caso se basa en una alteración cromosómica (Hall JG., 2006).

Se ha descrito una frecuencia de 8.97% (Tolarova M., et al, 1998) . La forma sindrómica además de ser una entidad distinta desde el punto de vista clínico, se diferencia en su etiología, epidemiología, tratamiento y conducta.

En la página virtual del la Herencia Mendeliana del Humano en Línea (siglas en ingles OMIM) existen más de 400 entradas relacionadas con síndromes que involucran LH+/-PH en cualquiera de sus variedades, dentro de las cuales como parte de las alteraciones cromosómicas se citan las trisomías 21,18 y13, el síndrome 4p- y el síndrome por microdelección 22q11.2.

- **LH+/-PH en síndromes monogénicos:** Basado en la misma definición de síndrome previamente citada, pero con causa genética conocida como mutaciones en un gen. Corresponde al 6.02% (Tolarova M., et al, 1998), de estos el 73% son formas con herencia autosómico dominante. Como el síndrome de Van der Woude (mutaciones en el gen *IRF6*), síndrome de Waardenburg (mutaciones en *WS1*), síndrome de Treacher Collins (gen *TCOF1*), síndrome de Kabuki, displasia ectodérmica ectrodactilia, síndrome de Opitz y anquiloglosia ligada al X (Firt H., 2005).
- **LH+/-PH secundario a factores ambientales:** Por exposición a teratógenos donde el LH+/-PH forma parte de una embriopatía o fetopatía reconocida. Se consideran teratógenos a aquellos factores (químicos, físicos, biológicos) que son capaces de interrumpir la morfogénesis fisiológica de un producto (Hall JG., 2006). Representan el 0.20% de los casos de LH+/-PH (Tolarova M., et al, 1998), como el síndrome por anticonvulsivantes, diabetes materna y alcoholismo (Firt H., 2005).
- **LH +/-PH en asociaciones.** El concepto de Asociación se refiere a la presencia de varias anomalías congénitas juntas con una frecuencia mayor a la esperada por el azar (Hall JG., 2006). Corresponden al 0.79% de los casos, como asociación VACTERL o CHARGE (ver abreviaturas).
- **LH+/-PH con MC múltiples:** Corresponde al 18.4% de los casos, pueden ser debidos a distintos mecanismos como malformación, deformación, disrupción y displasia (estos conceptos serán ampliados en el apartado de patogénesis) (Tolarova M., et al, 1998)  
Entre el 6-37% de los pacientes con LH+/-PH se encuentran otras MC asociadas (Sárközi A., et al, 2005., Firt H., 2005., Stoll C. et al, 2007). Dicha asociación presenta variaciones para LH con 8-13% asociado a otras MC y LH+PH con 28-37% asociado a otras MC. (Hall JG., 2006).  
De acuerdo con la región anatómica las malformaciones orofaciales (distintas de LH+/-PH) son las más frecuentemente asociados a esta entidad, seguidas por las cardiovasculares, las malformaciones del sistema nervioso central y esqueléticas. (Beriaghi S., et al, 2009).  
Respecto a MC específicas el 14% se presenta con MC de extremidades, el 16% a defectos del tubo neural y <10% corresponden a anoftalmia/microftalmia y atresia anal. (Stoll C., et al. 2007).  
Según Rittler M., et al (2008), las asociaciones frecuentes involucran LH+PH con anencefalia (RM:3.1, IC95%:1.9-5.1), Encefalocele RM:1.9 (IC95%:1.2-2.9), defectos de reducción de miembros (RM: 2.2, IC95%:1.4-3.4) y polidactilia (RM: 11.1, IC95%: 2.6-46.5), microftalmia RM:



1.5 (IC95%:1.1–2.1). Para LH aislado se describió una RM: 3.2 (IC95%:1.1–9.3) asociada a defectos de pabellones auriculares, con asociación negativa para MC cardiovasculares.

- **Otros:** (0.11%) Incluyendo gemelos siameses y asociación de LH+/-PH con más de una de las categorías anteriormente descritas (Tolarova M., et al, 1998).

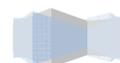
### 1.3.2 **CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA LATERALIDAD DE LA HENDIDURA.**

Según la localización de la hendidura (en relación a la línea media que toma como referencia los pilares del filtrum labial), el LH+/-PH se clasifica como unilateral o bilateral, el primero afecta un solo lado de la línea media y corresponde al 80% (Firt H., 2005), siendo las hendiduras izquierdas las más comunes (55-68% de las unilaterales). Las hendiduras bilaterales representan el restante 20%, comprometiendo ambas regiones laterales al filtrum labial. Según un estudio en población mexicana se vio que el 44.65% correspondió a hendiduras izquierdas, seguidas en frecuencia por las de lateralidad derecha con 21.86% y por último las hendidura bilaterales con 24.65%, en dicha publicación el 8.84% de los casos no tuvo lateralidad especificada (Armendares S., et al, 1974).

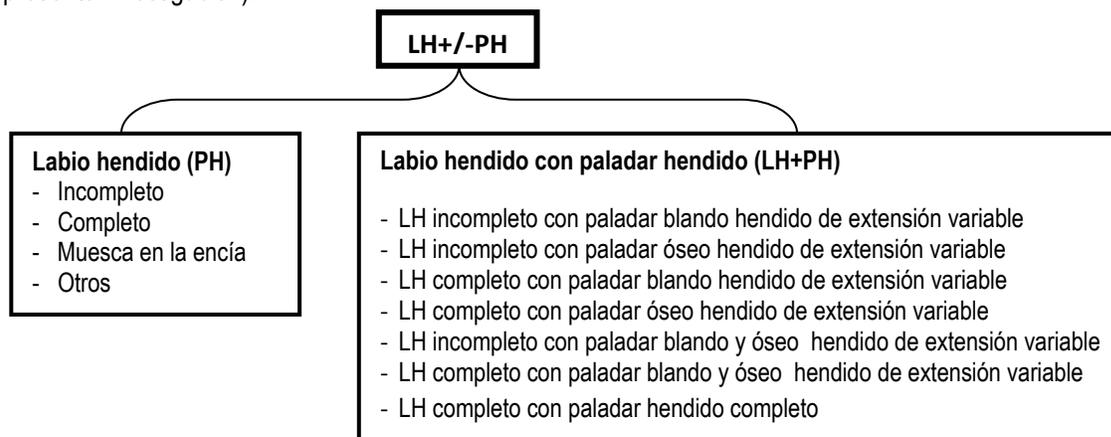
1.3.3 **CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL TIPO.** Varía en relación a la longitud de la hendidura y las estructuras anatómicas involucradas. La clasificación más conocida, fue descrita en 1958 por Kernahan y Stark (Liu Q., et al, 2007), en la cual se toma el foramen incisivo como punto divisorio para diferenciar dos formas principales: **Completas e Incompletas**, posteriormente modificada por varios autores como Smith et al. en 1998 con una descripción más detallada de la hendidura sugiriendo el uso de letras para diferenciar ambas formas especificando las estructuras afectadas.

El RYVEMCE (Registro y Vigilancia de Malformaciones Congénitas Externas), utiliza el sistema de Kilner, considera 3 acápites (Castilla EE., 2007): El **área afectada**: Labio, Encía, Paladar óseo y Paladar blando, la **lateralidad** para cada área (derecha, izquierda o bilateral) y por último la **extensión** que se expresa para cada área y cada lado en tercios:

- Labio: 0/0 : No hay fisura  
1/3: la fisura llega al borde mucoso cutáneo  
2/3: la fisura rebasa el borde mucoso cutáneo  
3/3: La fisura penetra la narina
- Encía: 0/0 : No hay fisura  
1/3: Fisura incompleta que afecta menos de la mitad del espesor del borde alveolar  
2/3: Fisura incompleta que afecta más de la mitad del espesor del borde alveolar  
3/3: Fisura completa, quiebra la arcada maxilar.
- Paladar óseo: 0/0: No hay fisura  
1/3,2/3, 3/3: Según la fisura afecte esa proporción de paladar óseo
- Paladar Blando: 0/0: No hay fisura  
1/3,2/3, 3/3: Según la fisura afecte esa proporción de paladar óseo



Esta clasificación es distinta para los casos de LH y los casos de LH+PH, en el manual operacional del RYVEMCE (Mutchinick OM., et al. 2005), basados en la clasificación de Kilner se citan los siguientes subgrupos (que serán los utilizados en la presente investigación):



La última clasificación propuesta fue publicada en el año 2007, por Liu et al. quienes diseñaron un sistema denominado “LAPAL”, por las siglas en ingles: L Labio derecho, A: Encía derecha y paladar primario, P: Paladar secundario, A: Encía izquierda y paladar primario y L: Labio izquierdo, cada área se anota de acuerdo al sitio afectado y la extensión del mismo se describe con números que van del 0-4.

**1.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.** El LH+/-PH se considera la cuarta causa de defectos al nacimiento (Merrit L, 2005), representa el 5% de todas las MC (Castilla EE, 2007) y se ha reportado que corresponde al 65% de todos los defectos craneofaciales (Mertelli JH., et al, 2007). Como entidad aislada se ha descrito una PN de 7.7/10.000 RNV (PN: 2.9/10.000 RNV para LH y 4.8/10.000 RNV para LH+/-PH) (Tolarova M., et al, 1998).

#### 1.4.1 DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL.

##### 1.4.1.1 PREVALENCIA AL NACIMIENTO.

El LH+/-PH tiene una prevalencia al nacimiento (PN) de 1/300-1/2500 RNV (Hall JG, 2006., Merrit L. 2005), presenta una gran variabilidad en relación a su distribución geográfica donde las poblaciones asiáticas y amerindias presentan las tasas más altas y la población africana presenta las tasas más bajas (McInnes R., et al, 2002).

La Organización Mundial de Salud (OMS, 2007) en su último reporte publicado obtuvo datos de 56 centros de reporte de malformaciones en RNV de varios lugares del mundo con una incidencia acumulada de 15.21/10.000 RNV (IC95%: 14.94-15.48), de estos el 21.04% de los casos fueron LH y el 43.01% correspondió a LH+PH (juntos hacen un total de 64.5% de LH+/-PH), el resto de los casos fueron PH y secuencia de Robin. Este reporte incluyó una observación de los años 2000 a 2005, este estudio abarcó a todos los casos de LH+/-PH (incluyendo RNV, RNM, así como las formas aislada, sindrómica y asociada a otras MC).

En referencia a la distribución por países, en este informe de la OMS las incidencias más altas fueron reportadas por Alemania con una tasa de 28.59/10.000 RNV, Uruguay con 24.30/10.000 RNV y Finlandia con 24.16/10.000 RNV en contraste con Sudáfrica que mostró una incidencia de 4.76/10.000 RNV, seguida por España con una tasa de

7.79/10.000 RNV y Estados Unidos con 8.24/10.000 RNV (OMS, 2007). Este estudio no incluyó a centros de registro de Asia (China, Japón) que como reporta la literatura presenta las frecuencias más altas.

El reporte anual de la Clearinghouse (ICBDSR, 2008) muestra la mayor PN en Japón, seguido por México y Sudamérica, mientras que las tasas más bajas corresponden a España, Israel e Irán, las cifras correspondiente se especifican en la siguiente tabla, las cuales siguen un orden decreciente de acuerdo a la frecuencia:

**Prevalencia al Nacimiento por orden de frecuencia descendente de LH+/-PH durante por país el año 2006 por 10.000 RNV (ICBDSR, 2008).**

<b>País</b>	<b>PN</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Japón</b>	21.23	18.08-24.77
<i>México</i>	14.00	9.31-20.34
<b>Sudamérica</b>	12.11	10.48-13.92
<b>Alemania</b>	11.22	6.75-17.52
<b>Australia</b>	9.32	7.07-12.04
<b>China</b>	9.26	8.46-10.11
<b>Cuba</b>	3.57	2.54-4.88
<b>Finlandia</b>	7.99	5.87-10.62
<b>Francia</b>	7.55	4.61-11.65
<b>USA</b>	7.18	5.13-9.78
<b>Hungría</b>	6.97	5.41-8.84
<b>Rusia</b>	6.45	4.51-8.92
<b>Italia</b>	6.42	4.58-8.74
<b>Irán</b>	4.73	2.27-8.70
<b>Israel</b>	3.73	2.04-6.26
<b>España</b>	3.54	2.48-4.90

Como se verá en los apartados posteriores las cifras de PN son variables de acuerdo a cada continente, a cada país e incluso a regiones dentro de un mismo país, además las variaciones encontradas son atribuibles al diseño de cada estudio y al tamaño de la muestra de los mismos, así como los sujetos de estudio considerados ya que algunos estudios incluyen RNV y mortinatos, LH+/-PH aislado y sindrómico. Sin embargo es importante resaltar que a pesar de encontrar cifras variadas el país con menor frecuencia corresponde a España, mientras que las cifras más elevadas corresponden a Japón y China.

1.4.1.2 **EUROPA.** En España, en un periodo comprendido entre 1976 y 1990 se obtuvo una incidencia de LH+/-PH de 5.4/10.000 RNV reportado por el Estudio Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Una publicación que recopiló datos del Registro de Anomalías Congénitas de Asturias (RDCA) entre 1990 a 2004 observó una PN:14.4/10.000 RNV (IC: 11.7-16.3), sin embargo este estudio incluyó LH, PH+/-PH y PH, además de casos aislados y asociados con otras MC (los cuales representaron en 18.6% de los casos) y los sindrómicos (22.1% de los casos) (Rodríguez Delhí C., et al, 2009). Como ya se comentó en los párrafos anteriores el último reporte del ICBDSR España mostró las PN más bajas 3.54/10.000 (IC: 2.48-4.90) (ICBDSR, 2008).

De acuerdo al reporte anual del Registro y Vigilancia Internacional Clearinghouse de defectos al nacimiento (ICBDSR por sus siglas en ingles) entre los años 1974-2006 por cada 10.000 RNV y

RNM en la República Checa (incluyendo regiones de Bohemia, Moravia y Silesia) se reportó una PN:10.37, en Francia (Paris) se obtuvo una PN de 7.91, en el norte de Holanda (Groningen, Drenthe, Friesland) una PN de 15.08, en Italia 6.42-7.23 (incluyendo 3 registros Toscano, Emilia Romagna y el Noreste del país), en Alemania (Sajonia Anhalt) PN:14.98 (incluyendo los años 1987-2006) y en Inglaterra en el año 2006 se observó una PN 6.56, incluyendo datos de Gales.

**1.4.1.3 ASIA.** K. Tan et al, mencionan a la población china como la que presenta una mayor frecuencia de LH+/-PH en Asia y el mundo, con una PN: 18.7-20.0/10.000 RNV (Tan KB., et al, 2008).

La PN reportada en China es de 18.0-19.4/10.000 RNV. En un estudio retrospectivo realizado en el Este de China (Meng T., et al, 2006) se revisaron 4268 casos de LH+/-PH aislado, de estos el 46.41% correspondió a LH+PH, el 25.19% a LH y el restante 28.3% a PH.

Se tienen cifras de PN: 25.7/10.000 RN para LH+/-PH aislado es un estudio realizado en la provincia Shanxi del norte de China (conocida como la región con PN más alta de defectos del tubo neural en el mundo), descrita como la PN de LH+/-PH más alta reportada en ese país, este estudio se basó en el sistema de vigilancia de malformaciones congénitas de dicha provincia, sin embargo solo fueron 2 años de observación (2003-2004). (Li Z., et al,2008).

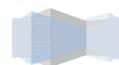
De acuerdo al ICBDSR por cada 10.000 RNV y RNM en China (Red China de Monitoreo de defectos al nacimiento, CBDMN) se reportó una PN 13.9 entre los años 1992-2006. En Japón la Asociación Japonesa de Ginecólogos Obstetras (JAOG) mostró una PN de 15.9/10.000 RNV entre los años 1978-2006 (ICBDSR, 2008), mientras que entre los años 2001-2004 reportó una incidencia de LH+/-PH de 23.6/10.000 RNV (IC95%: 22.01-25.27) (OMS, 2007). En otro reporte publicado en 1958 se describió una PN:21.3/10.000 RNV para LH+/-PH (Castilla EE., 2007).

**1.4.1.4 ÁFRICA.** Se ha descrito una prevalencia al nacimiento de LH+/-PH de 0.67/10.000 RNV, observación realizada en Malawi, África (Pham A., et al, 2007), esta cifra es apoyada por la baja frecuencia de LH+/-PH en raza negra como se verá más adelante (Hall JG, 2006. Armendares S., et al, 1974). Estudios en Nigeria y Sudáfrica reportaron PN de HOF por cada 10.000 RN de 3.3 y 3.0 respectivamente (Tolarova M., et al, 1998). Según Omo-Aghoja VW, et al (2010) se reportó una PN de 4.0/10.000 RNV en RNV del este de Nigeria, cifras basadas en un periodo de 5 años.

#### **1.4.1.5 AMÉRICA.**

**1.4.1.5.1 AMÉRICA DEL NORTE.** De acuerdo al reporte anual del ICBDSR en Canadá (Sistema de Vigilancia de anomalías congénitas de Alberta: ACASS y Registro de Salud de Colombia británica: BCHSR) se reportó una PN: 11.4-13.09 /10.000 entre 1974-2006.

En Atlanta (Estados Unidos) se reportó una PN de 9.73/10.000 RNV (Programa Metropolitano de Atlanta de Defectos Congénitos: MACDP), en Texas una PN: 10.65/10.000 RNV (Red de Vigilancia y Epidemiología de Defectos Congénitos de Texas:



BDES) entre 1992-2005, en Utah una PN:13.9/10.000 (Red de defectos al nacimiento de Utah: UBDN) (ICBDSR, 2008)

1.4.1.5.2 **LATINOAMERICA.** En Centroamérica se cuenta con los datos del reporte anual del ICBDSR que muestra en Cuba una PN de 5.16/10.000 entre los años 1982-2006 (ICBDSR, 2008).

En Sudamérica el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) en el período 1982-1990 encontró una frecuencia de LH+/-PH de 10.49/10.000 RNV, llamando la atención las cifras elevadas en Bolivia, Ecuador y Paraguay mientras que las tasas más bajas se encontraron en Venezuela, Perú, Uruguay y Brasil, además se identificaron las zonas de mayor incidencia o agrupamientos (clusters) los cuales fueron en orden descendente Bolivia, Norte de Argentina, La Patagonia, Ecuador, con una incidencia de (18-23/10.000 RNV) (Poletta F., et al, 2007) El reporte anual del ICBDSR (ECLAMC) mostró una PN 11.67/10.000 RNV entre 1974-2006, con una PN en el año 2006 de 12.92/10.000 RN (ICBDSR, 2008).

En Chile se reporta una PN de 12.09/10.000 entre los años 2002-2006 (ICBDSR, 2008).

1.4.1.5.3 **MÉXICO.** Según el reporte de la OMS, hasta el año 2007 la incidencia de HOF fue de 17.98/10.000 RNV (IC 15.15-21.18), ocupando el lugar 18 en frecuencia entre los 52 centros de vigilancia, este reporte comprendió un periodo vigilancia entre los años 2002-2004, con 79537 nacimientos, de los cuales el LH+/-PH correspondió al 65.6%, el 17.4% a LH, el 15.3% a PH y el 1.39% como parte de la secuencia de Robin, haciendo un total de 143 casos en ese periodo de tiempo, por lo tanto la incidencia de LH+/-PH fue de 14.96/10.000 RNV.

El RYVEMCE reportó entre los años 1980-2006 una PN de 13.10/10.000 (incluyendo Recién nacidos vivos y muertos), solo en el año 2006 se observó una PN de 14.78/10.000 (ICBDSR, 2008), la cual corresponde a 14.00/10.000 RNV (tomando en cuenta solo a los nacidos vivos).

**Prevalencia al Nacimiento de LH+/-PH por cada 1000 RN en población mexicana (ICBDSR, 2008)**

<b>Años</b>	<b>1980-1981</b>	<b>1982-1986</b>	<b>1987-1991</b>	<b>1992-1996</b>	<b>1997-2001</b>	<b>2002-2006</b>
RN	76.854	155.109	234.777	282.882	154.798	129.291
LH+/-PH	12.10	13.54	12.39	12.44	12.98	15.16

Entre noviembre de 1988 y junio de 1991 en Guadalajara (Pérez JJ., et al, 1993) se reportó una PN para LH+/-PH de 10.5/10.000 RNV, de los cuales 7.8/10.000 RNV correspondió a LH+PH y 2.7/10.000 RNV para LH, incluyendo los datos de 4 hospitales de maternidad locales. Por otra parte en un estudio llevado a cabo en Monterrey se reportó una incidencia de 1.1/10.000 RN incluyendo todas las HOF, sin embargo esta publicación fue basada en expedientes clínicos de pacientes de cirugía maxilofacial, de manera que no reporta la prevalencia al nacimiento

(Blanco D., et al, 2003) . Otros estudios han reportado tasas de 1/600-1/1000 RN, con áreas endémicas como Chiapas, Hidalgo, Oaxaca y Guerrero (González B., et al, 2008).

**1.4.2 DISTRIBUCIÓN POR SEXO.** En los casos de LH+/-PH el sexo masculino es el más frecuentemente afectado (Hall JG., 2006) y con mayor severidad (Firt H., 2005) incluyendo afección alveolar y palatina.

En un estudio realizado en población mexicana se estimó que el 67.9% de los casos eran varones y 32.10% son mujeres (Armendares S., et al, 1974). En un reporte español se describió una razón de sexos 1.6:1. (Rodríguez Delhí C., et al, 2009). De acuerdo con un reporte del Registro Europeo de Anomalías congénitas y gemelos (EUROCAT) entre los años 1979-1983 la razón de sexos fue de 1.76:1 en el caso de LH y de 1.90:1 en LH+/-PH (De Wals P, 1985). Según el estudio de W. Harville (2005) et al, existe un riesgo relativo (RR) de LH+/-PH para el sexo masculino de 2.38 (IC: 2.08-2.70).

**1.4.3 DISTRIBUCIÓN POR ETNIA.** Las tasas de PN de LH+/-PH aislado varían de forma importante entre distintos grupos étnicos, de acuerdo con Viera et al (2002), la etnia es la única variable demográfica que ha demostrado una asociación significativa con la PN de LH+/-PH. Por ejemplo se han reportado tasas elevadas en indios de Norteamérica (36.0/10.000 RN), seguidas por asiáticos (17.0-21.0/10.000 RN), población caucásica (10.2/10.000 RN) versus población africana con cifras tan bajas como 3.1/10.000 RN (Vieira AR., et al, 2002).

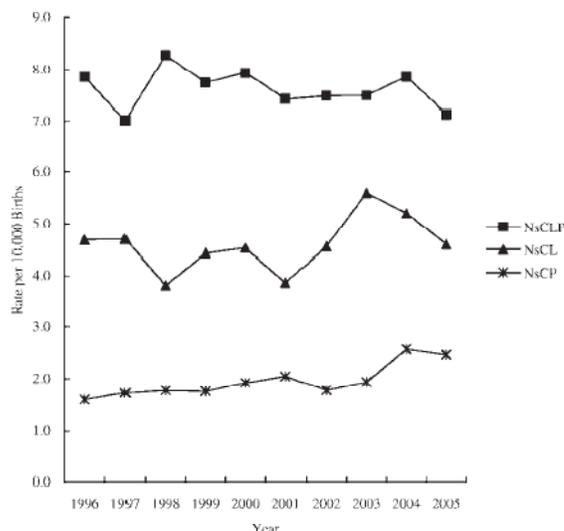
Otros estudios obtuvieron una PN mayor para a la raza blanca (caucásica) 8.1/10.000 RNV, seguida en orden decreciente por la asiática 7.6/10.000 RNV, hispana 7.4/10.000 RNV y por último raza negra 4.1/10.000 RNV (Hsieh EY., et al, 2007). Según J. Hall et al (2006) la raza asiática refleja una mayor frecuencia seguida por la raza amerindia, raza hispana y Caucásica.

Investigaciones en el continente americano y europeo han descrito las tasas más altas de LH+/-PH en pacientes de origen amerindio, seguidos por aborígenes, escandinavos, sudamericanos y nativos en contraste con las tasas más bajas observadas en africanos, afroamericanos y sudeuropeos (Mossey P., 2007). En niños(as) estadounidenses se observó que de 294 niños (as) con LH+/-PH el 42.23% correspondió a hijos de madres de raza blanca no hispánica, el 33.50 % a hijos de madres hispanas, 20.87% a hijos de madres asiáticas, el 1.46% a hijos de madres afroamericanas, el 0.97% a hijos de madres de las Islas del Pacífico y el 0.49% a hijos de madres nativas americanas. ( $p:0.33$ ) . (Hsieh EY., et al, 2007). Por su parte Tolarova M et al (1998), describieron las siguientes PN (por cada 1000 RNV) de LH+/- PH aislado de acuerdo a la raza materna:

Raza Materna	LH	LH+PH	LH+/-PH
Blanca	0.34 (0.32-0.37)	0.47 (0.43-0.51)	0.81 (0.76-0.86)
Asiática	0.30 (0.23-0.39)	0.46 (0.37-0.57)	0.76 (0.64-0.90)
Hispana	0.22 (0.19-0.25)	0.53 (0.48-0.57)	0.74 (0.69-0.80)
Negra	0.19 (0.13-0.26)	0.22 (0.16-0.30)	0.41 (0.33-0.51)

1.4.4 **TENDENCIA EN EL TIEMPO.** La prevalencia global de HOF en Dinamarca mostró una disminución de 1/667 RNV (año 1942) a 1/529 RNV (año 1981), cifras y fluctuaciones similares se han observado en Inglaterra (Mossey P., 2007). En Italia se describe un incremento de 5.97 a 6.61/10.000 RN entre 1974-2006 en la región de Emilia-Romaña (IMER) en contraste con el reporte del Noroeste de ese país (NEIRCM) donde se reporta una disminución de la PN de 11.55 a 7.83/10.000 RN (1974-1006) y el reporte de Toscano (RTDC) con tasas de 6.79 a 5.32/10.000 RN entre los años 1992-2006 (ICBDSR, 2008). En España (ECEMC) se vio una disminución en la PN por 10.000 RN, que va desde 5.93 (años 1974-1981) a 3.83 (años 2002-2006) (ICBDSR, 2008).

En el Asia, en población China (como se muestra en la gráfico 1) se reportaron variaciones estadísticamente significativas en la prevalencia anual de LH+/-PH aislado, con datos de 1996 a 2005 (CBDMN) que sugieren una probable correlación con edad materna avanzada en relación a las tendencias de la sociedad actual, sin embargo no se encontraron variaciones significativas en relación a LH+/-PH sindrómico (Li Dai., et al 2010).



**Gráfico 1. Tendencia en el tiempo de hendiduras labiopalatinas en China (x10.000 RNV)**  
 Ref. NsCLP: LH+/-PH no sindrómico, NsCL: LH no sindrómico, NsCP: PH no sindrómico

En Japón (JAOG) describió un marcado incremento en la tendencia en el tiempo al igual que en el reporte previo de China, donde se ve una PN por 10.000 RN de 13.83 entre los años 1974 a 1981 a una PN de 20.42 entre los años 2002-2006 (ICBDSR, 2008).

De acuerdo con el reporte anual del ICBDSR en Alberta Canadá se observaron PN similares entre los años 1980 a 2006 (10.11-11.92/10.000 RN), mientras que en Atlanta USA (MACPD) se reportó una disminución de la PN de 11.46 (años 1974-1981) a 9.08 (años 2002-2006) (ICBDSR, 2008).

En América Latina la tendencia en el tiempo registrada en Cuba se mantuvo entre 4.27-4.64/10.000 RN entre 1982-2006 (ICBDSR, 2008). En Sudamérica (ECLAMC) se reportó un incremento de 11.00/10.000 RN (años 1974-1981) a 14.01/10.000 (años 2002-2006) (ICBDSR, 2008). En México (RYVEMCE) se observa un ligero incremento que va de PN 12.10/10.000 RN (años 1980-1981) a 15.16/10.000 RN (años 2002-2006). (ICBDSR, 2008).

1.5 **EMBRIOLOGÍA DEL LABIO Y EL PALADAR.** A partir de la segunda semana (Merrit L, 2005), en la región cefálica del embrión se encuentra una depresión ectodérmica que corresponde al estomodeo o boca primitiva, situada entre el procencéfalo y el esbozo de la víscera cardiaca (Dávalos F., 1990), en esta etapa embrionaria

el estomodeo es una cavidad común para la boca definitiva y las fosas nasales que posteriormente se tabica transversalmente a fin de separar ambas cavidades.

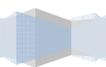
En la cuarta semana de gestación aparecen unas formaciones en las regiones laterales del extremo cefálico del embrión: los “arcos faríngeos”; el primer arco se denomina “mandibular” por que en su mayor parte dará origen a la región maxilar inferior, mientras que la porción restante dará origen a la región maxilar superior (Dávalos F., 1990., Sadler T., 2007) a porción se conoce como proceso o prominencia maxilar.

Al final de la cuarta semana se distinguen en el embrión las prominencias faciales, las cuales están formadas por mesénquima derivado de la cresta neural y los primeros arcos faríngeos (Sadler T., 2007), en orden céfalo caudal dichas estructuras corresponden a las prominencias maxilares situadas a ambos lados del estomodeo, las prominencias mandibulares se encuentran en sentido caudal a dicha boca primitiva, la prominencia frontonasal constituye el borde superior del estomodeo (Dávalos F., 1990) y se encuentra en sentido ventral de las vesículas cerebrales (es importante resaltar que a partir de esta estructura se formaran la frente, la nariz, el borde superior de la boca) (Merrit L, 2005) a ambos lados de esta prominencia se distinguen las placodas olfatorias o nasales (derivadas del ectodermo), a partir de la quinta semana se invaginan para formar una depresiones nasales que más tarde corresponderán a los orificios nasales, el tejido circundante además prolifera simulando una estructura parecida a una herradura (Merrit L, 2005) formando las prominencias nasales, laterales y mediales (Sadler T., 2007), también conocidas como proceso nasomediano y proceso nasolateral (Dávalos F., 1990).

**1.5.1 LABIO SUPERIOR.** A finales de la sexta semana se observa un incremento en la velocidad de crecimiento y proliferación celular de ambas prominencias maxilares, con lo cual incrementan su tamaño en sentido medial de manera que llegan a unirse en la línea media arrastrando consigo a las prominencias nasales mediales y la hendidura entre estas estructuras desaparece, con lo que cierra en sentido caudal el espacio existente entre ellas y quedan constituidos los esbozos de las fosas nasales, estos procesos dan lugar a la formación del **labio superior**, que queda constituido por los procesos maxilares a los lados y la prominencia frontonasal en el medio (Sadler T., 2007).

Al mismo tiempo se aprecia una migración de células del mesoderma circundante (Primer arco branquial) que constituirán el músculo orbicular de los labios (Merrit L, 2005). La unión consecutiva de las prominencias mandibulares en la línea media dará lugar a la formación del labio inferior y la mandíbula. La hendidura existente entre el labio superior y los dos arcos mandibulares fusionados en la línea media, constituirá la entrada de la boca definitiva (Dávalos F., 1990).

**1.5.2 SEGMENTO INTERMAXILAR.** Esta estructura intermedia, resulta de la migración ya descrita de las prominencias maxilares y nasales mediales, quedando conformada por 3 componentes: el labial que posteriormente formará el filtrum, el maxilar superior que se encargará de la formación de los dientes incisivos y el palatino que en ese momento corresponde al paladar primario (Firt H., 2005., Merrit L., 2005., Dávalos F., 1990).



**1.5.3 PALADAR.** Su formación inicia entre la quinta y sexta semana (Hall JG., 2006), se desarrolla a partir de dos estructuras: el paladar primario o apófisis palatina media y paladar secundario, ambos son de distinto origen embriológico, la etapa crítica en la palatogénesis corresponde al espacio comprendido entre las sexta y novena semana (Merrit L, 2005).

**1.5.3.1 PALADAR PRIMARIO.** Entre la séptima a novena semana en los humanos y entre los días 11-12 de gestación en ratones (Clouthier D., et al., 2008., Jin JZ., et al 2006) se aprecia la formación de una pequeña lámina de forma triangular ubicada en la parte anterior del futuro paladar definitivo, al inicio forma parte de la prominencia frontonasal que se encuentra situada entre las dos prominencias nasales internas o procesos nasomedianos (Dávalos F., 1990).

**1.5.3.2 PALADAR SECUNDARIO.** Su formación inicia a finales de la séptima semana (Dávalos F., 1990. Clouthier D., et al., 2008) tras la unión de un par de láminas horizontales “los procesos palatinos o apófisis palatinas laterales” que surgen de la cara medial de los procesos maxilares muestran una gran velocidad de proliferación celular y crecen hacia la línea media (Merrit L., 2005) uniéndose primero con los bordes posteriores del paladar primario y luego se fusionan entre sí, en dirección anteroposterior (Jin JZ., et al, 2006).

Simultáneamente el esbozo de la lengua se desplaza hacia abajo y los procesos palatinos se elevan, como en embriones de ratones de 13.5 días de gestación en los que los procesos maxilares muestran una rápida elevación y horizontalización (Hall JG., 2006., Clouthier D., et al, 2008) en relación a estos movimientos se propone que existe un incremento de la turgencia celular local por reclutamiento de agua y glucosaminoglucanos (Andrew OM., et al, 2001), al mismo tiempo una porción de células circundantes derivadas de la cresta neural comienzan a osificarse con lo que se formara el paladar duro (Clouthier D., et al, 2008).

En el punto en que confluyen el vértice posterior del paladar primario y las apófisis palatinas laterales persiste una pequeña depresión conocida con el nombre de agujero incisivo, que se considera como límite anatómico entre ambos paladares (Sadler T., et al, 2007. Jin JZ., 2006).

**1.5.3.3 PALADAR DEFINITIVO.** El paladar definitivo forma parte del techo de la cavidad bucal y constituye el tabique que separa dicha cavidad de las fosas nasales, esta integrado por dos porciones, una dura y otra blanda, la primera se forma por osificación de todo el paladar primario y la parte anterior del paladar secundario, la parte posterior del paladar secundario no se osifica y constituye el paladar blando y la úvula que es la última en formarse (Dávalos F., 1990).

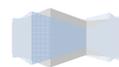
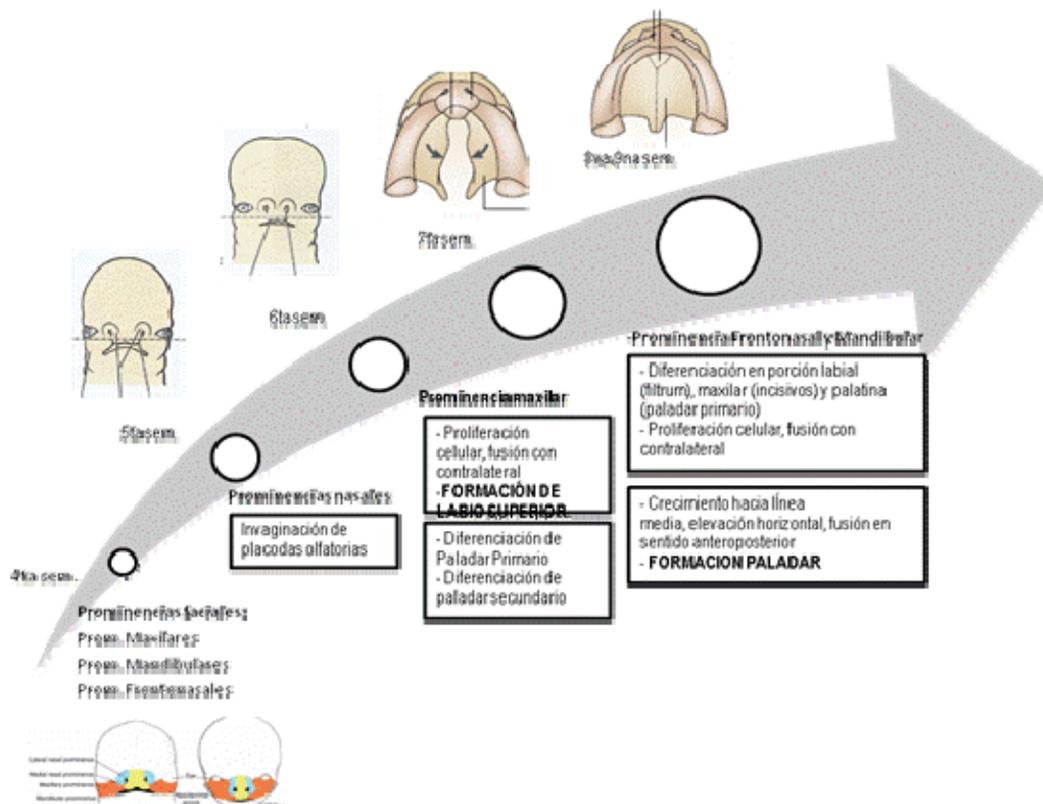


Gráfico 2. Embriología normal del labio superior y el paladar.



Datos tomados de referencias Dávalos F., 1990, Sadler T., 2007, Clouthier D., 2008, Gráficos tomados Merrit L., 2005, Andrew OM., 2001 y Clouthier D., 2008.

**1.6 ETIOLOGÍA.** Como se vio previamente, la embriología del labio y el paladar es compleja y la etiología específica del LH+/-PH aún no se ha dilucidado por completo, Mitchell et al (1997) reporta que en aproximadamente del 50 al 70% de los pacientes con estos defectos no se ha identificado la causa. Sin embargo, investigadores están de acuerdo que tanto factores genéticos como factores ambientales están involucrados en la patogenia (Murray J., 2008), hasta el momento se tiene el concepto de una etiología multifactorial que alude a la interacción de estos factores.

La morfogénesis fisiológica incluye procesos de migración celular, control de la tasa mitótica, interacción entre tejidos adyacentes, asociación adhesiva entre células, muerte celular programada y su correlación con procesos químicos (hormonales) y fuerzas mecánicas. Basándonos en la embriología de la especie humana, se sabe que el defecto se produce entre la sexta y decima semanas de vida embrionaria (Merrit L., 2005., Sadler T., 2007), momento en el que una combinación de defectos de unión y desarrollo inadecuado de los componentes anatómicos (secundarios a alteraciones moleculares), puede afectar los tejidos blandos y los componentes óseos del labio superior, el reborde alveolar, así como los paladares duro y blando.

**1.6.1 PATOGÉNESIS.** Desde el punto de vista dismorfológico, las MC se basan en cuatro pilares conceptuales a partir de los cuales se infieren los probables mecanismos involucrados, como ser las malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias.

El LH+/-PH como una Malformación puede ser consecuencia de alteraciones intrínsecas en la formación y progresión embriológica fisiológica de los procesos maxilares o alteraciones en la fusión del proceso nasal medial y maxilares o la falla de unión de los procesos palatinos que conducen a la presencia de LH+/-PH (Hall JG., 2006), como se explicó en el apartado de clasificación esta es la forma más común en la etiología de las formas aisladas de LH+/-PH.

Una Deformación, puede ser secundaria a una estructura (extrínseca o intrínseca) que interfiere con la formación normal de un tejido u órgano, como en la secuencia de Pierre Robin en la cual existe PH por la presencia de la lengua del producto entre ambos procesos maxilares impidiendo su fusión. Los casos de LH+/-PH por Disrupción por bandas amnióticas faciales o alteraciones en la circulación sanguínea del producto. Por último están las Displasias definidas como la falta de organización celular de un tejido, que involucran la presencia de tumores palatinos y/o labiales que interfieran con la formación del labio y/o paladar (Merrit L., 2005).

De los mecanismos anteriormente citados, más frecuentes en la etiología del LH+/-PH son las malformaciones representando el 70-91% de los casos (Andrew OM., 2001) de estas 2/3 son consecuencia de un defecto en la fusión de los procesos maxilares y los proceso nasales mediales y 1/3 dependen alteraciones en la fusión de los procesos palatinos, el 6% de los casos son causados por deformaciones, 2.4% por disrupciones y 0.25% por displasias (Hall JG., 2006).

**1.6.2 FISIOPATOLOGÍA EMBRIOLÓGICA.** El LH+/-PH esta definido desde el punto de vista morfogénico como una malformación por “cierre incompleto”. (Kenet L.J, 2006). Cuando el proceso de migración y proliferación celular mesenquimatoso en los procesos maxilares esta alterado por cualquiera de las causas señaladas estos persisten separados y el recubrimiento celular del piso de los surcos labiales se adelgaza y desaparece, lo que lleva a un LH unilateral. Si la prominencia maxilar lateral falla en su migración hacia la línea media resultará un LH unilateral, pero si falla la migración es en ambas prominencia nasales se formaran dos hendiduras laterales (LH bilateral) (Merrit L, 2005).

El PH ocurre cuando existe una alteración en la migración, proliferación y fusión de procesos palatinos (Weinberg S., et al, 2008) se consideran que existen tres eventos cruciales en la palatogénesis relacionados con HOF, el primero corresponde a la migración de células derivadas de la cresta neural, proceso que si se ve alterado se asocia con defectos de formación de los huesos palatinos y su consecuente falta de fusión, el segundo hace referencia a la elevación anormal de los procesos palatinos, defectos en este paso conllevan la fusión de la región palatina con la mandíbula o la lengua, y el tercero se enfoca hacia la migración de ambas apófisis palatinas hacia la línea media y su adecuada fusión, estos últimos cuando están alterados dan origen a hendiduras palatinas propiamente dichas (Clouthier D., et al 2008. Jin JZ., et al, 2006).

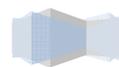
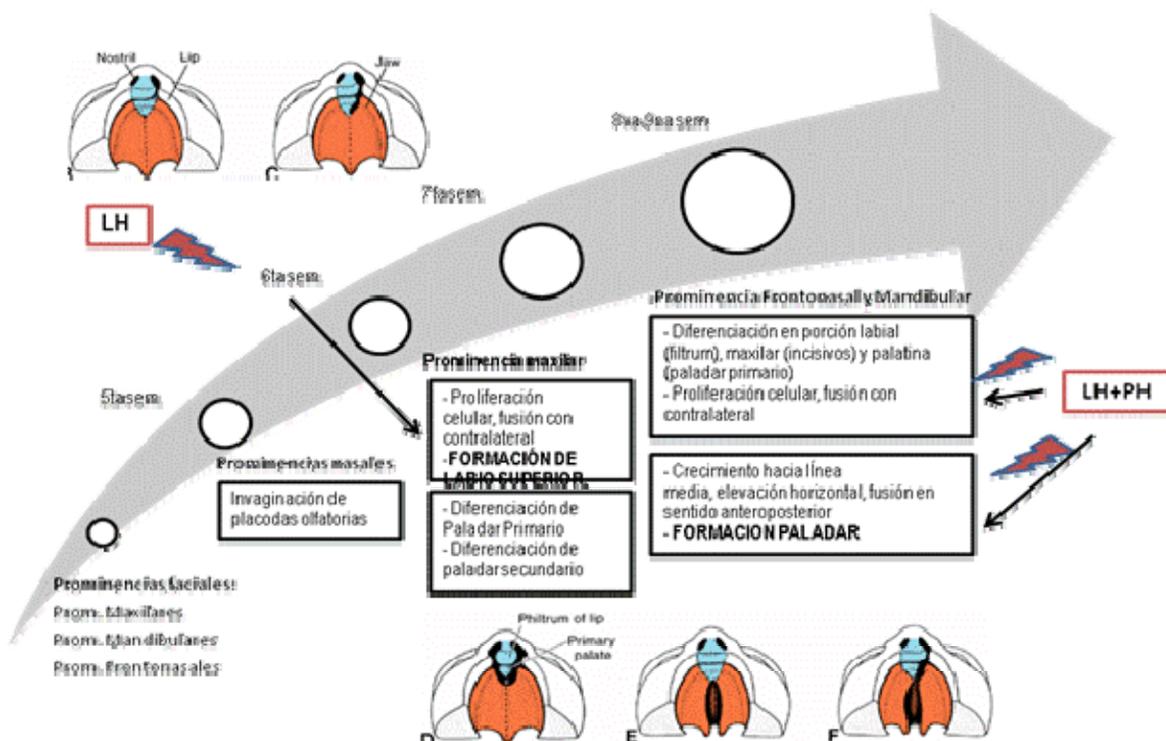


Gráfico 3. Fisiopatología embriológica LH+/-PH.



Datos tomados de referencias Dávalos F., 1990, Sadler T., 2007, Clouthier D., 2008. Gráficos tomados Merrit L., 2005, Andrew OM., 2001 y Clouthier D., 2008.

De hecho, basados en modelos animales se han descrito distintos mecanismos que participan en distintas vías metabólicas de la diferenciación craneofacial, cada uno de los cuales está asociado a uno o más genes candidatos a la etiología de LH+/-PH, como son: Defectos de proliferación celular (mutaciones en *SHH*), defectos de la matriz extracelular (mutaciones en genes de regulación de las metaloproteinasas) y defectos de diferenciación celular (mutaciones en *TGFB3*) (Young DL., et al, 2000), respecto a los genes mencionados en párrafos posteriores se ampliará sobre su función.

## 1.7 FACTORES DE RIESGO.

**1.7.1 FACTORES GENÉTICOS.** La herencia multifactorial está basada en el modelo del "umbral" también conocido como el "modelo poligénico de Falconer" que propone la existencia de una predisposición a ciertas enfermedades que sigue una distribución normal en la población general (PG) y supone la presencia de "unidades de predisposición" (UP), las cuales al rebasar dicho "umbral" incrementan la ocurrencia de una entidad patológica multifactorial, como el LH+/-PH. En este caso el "umbral" refleja los antecedentes de los padres de los casos, como fue señalado por S. Armendares et al (1974): "La herencia de LH+/-PH en los casos índice dependerá del número de genes que posean por encima del umbral-". En las patologías multifactoriales el término "heredabilidad" hace referencia a la proporción de varianza fenotípica que es atribuible a factores genéticos (Young I.D., 2007). En LH+/-PH se ha reportado una heredabilidad de 0.76- 0.8 (Armendares S., et al, 1974).

1.7.1.1 **ANTECEDENTES FAMILIARES.** Se ha reportado que el 10 a 17% de los casos de LH+/-PH tienen historia familiar positiva de HOF (Martínez Frías ML., 1992, Christensen K., et al 1996).

La frecuencia de hermanos afectados por LH+/-PH de un caso índice es de 3.87% <sup>(20)</sup>, que corresponde a un RR 2.5 (Sivertsen A., et al, 2008). La frecuencia de otras MC distintas de LH+/-PH en familiares de primer grado de casos con LH+/-PH es del 1.5% (Martínez Frías ML., 1992)

Hoy en día existe evidencia sobre la existencia de un espectro de manifestaciones de esta entidad que podría variar desde grados leves como algunos rasgos craneofaciales hasta la MC completa (Klotz CM, et al, 2010), según G. T. McIntyre et al (2002), el tamaño y la forma del macizo craneofacial de los padres de casos con HOF están relacionados con una mayor frecuencia de estas y propone la herencia de la dirección de la asimetría craneofacial (asimetría fluctuante) como factor predisponente para LH+/-PH, otros autores han descrito además en familiares de primer grado de casos índice asimetría dental y malformaciones dentales, así como una mayor frecuencia de incompetencia velopalatina (Weinberg S., et al 2006).

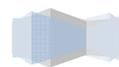
Dentro del espectro de manifestaciones del LH+/-PH, se propone la existencia de una forma más leve de esta entidad que correspondería a defectos de continuidad en el músculo orbicular de los labios en padre o madre de algunos pacientes con LH+/-PH, según este estudio dicha alteración muscular se presenta en un 10.3% de los familiares de 1er grado de los casos índice en relación a el 5.8% de los controles (Weinberg S., et al 2006).

1.7.1.2 **RECURRENCIA.** Si bien la mayoría de estos son casos aislados en la familia, existe evidencia sólida acerca de un incremento de hasta 24-40 veces de riesgo para los familiares en primer grado de un caso índice (con LH+/-PH) (Sivertsen A., et al, 2008), incluso se ha sugerido un riesgo de 82 veces más (Klotz, et al, 2010). En comparación con la población general que presenta un riesgo de 0.1% de tener un producto con LH+/-PH el riesgo de esta MC teniendo un familiar de primer grado afectado es del 3-5% (Klotz, et al, 2010).

Según C. Zabala (Guizar J., et al, 2001) la frecuencia de LH+/-PH en familiares de 1er grado de un caso es del 5%, en familiares de 2do grado es de 0.7% y del 0.3% en familiares de 3er grado.

En la ocurrencia del LH+/-PH aislado no se ha descrito un patrón de herencia específico, pero de acuerdo con varios estudios epidemiológicos cada hijo (a) de un progenitor con LH+/-PH tiene un riesgo de estar afectado del 3% a 5% (Hall JG., 2006, Firt H., 2005) con un RR de 27 (IC: 14.9-49.2) (Sivertsen A., et al, 2008).

Existen tablas basadas en estudios poblacionales que establecen diferente riesgos de recurrencia de acuerdo al grado de parentesco y la severidad del LH+/-PH; como en los hermanos de un caso con LH unilateral quienes tienen un riesgo de recurrencia de 2-3%, mientras que si se trata del hermano (a) de un caso con LH+/-PH unilateral el riesgo es de 4%, el cual se incrementa a 5-6% si se trata de un caso de LH+/-PH bilateral. Al existir 2 hermanos afectados el riesgo se dobla a

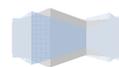


10% (Hall JG., 2006, Firt H., 2005, Sivertsen A., et al, 2008). Según A. Sivertsen et al (2008) el RR para hijos de madres afectadas es de 48 (IC:22-103) y 68 (IC: 25-181) si es el padre el afectado. En población danesa se observó que el riesgo de recurrencia en familiares de un individuo afectado fue del 3.5% (IC95%:3.1-4) para el primer, 0.8% (IC95%:0.6-1.0) para segundo y 0,6% (IC95%:0.4-0.8). (Grosen D., et al, 2010)

1.7.1.3 **GEMELARIDAD.** El término “concordancia” esta definido como la presencia del mismo rasgo o enfermedad en dos individuos emparentados (Nussbaum R.L, 2008) este término es aplicable en gemelos y otros tipos de parentesco, esta “concordancia entre gemelos monocigóticos (GM)” constituye un método eficaz para determinar si el genotipo por si solo es suficiente para producir la enfermedad, por lo tanto una concordancia menor al 100% en GM indica que los factores genéticos y los ambientales desempeñan un importante papel en la etiología de una entidad patológica (Nussbaum R.L, 2008). Por ejemplo el LH+/-PH en ambos GM es del 40% a 60%, mientras que es del 3-5% en gemelos dicigóticos (GD) (Merrit L, 2005), otros estudios han reportado concordancia entre GM de 30% Vs 2% para GD, lo que demuestra que los factores genéticos por si solos no son responsables del fenotipo. (Nussbaum R.L, 2008). Al igual que Shaw et al., (1991), Vanillo-Napolli et al., (2004) se observó que el LH+/-PH y el PH se presentaban con mayor frecuencia en los productos únicos que en los embarazos múltiples.

1.7.1.4 **CONSANGUNIDAD.** Una relación “consanguínea” esta definida por la presencia de un antecesor en común en los miembros de una pareja (Hall JG., 2006), en este caso los padres de un caso índice. En general, el riesgo de recurrencia de una entidad es mayor en padres consanguíneos. (Young I., et al, 2007). La probabilidad de MC en hijos de padres consanguíneos corresponde al doble del riesgo para padres no consanguíneos, también es sabido que las uniones biológicas consanguíneas incrementan la PN de enfermedades autosómicas recesivas (Hall JG., 2006). En familias brasileiras, se observó que la presencia de consanguinidad entre los padres incrementaba en riesgo de LH+/-PH aislado 3.80 veces (IC95%:1.27-12.18) (Goncalves L., et al 2009). Sin embargo, resultados reportados de un estudio en población Europea (Noruega) descartan la consanguinidad como factor de riesgo de LH+/-PH aislado al no encontrar una asociación significativa (Harville EW., et al, 2005).

1.7.1.5 **LOCI CANDIDATOS.** Se han propuesto varios loci involucrados en la etiología de esta entidad como 1q22.4, 1q24, 1p36, 2p, 2p13, 2q35, 3p20, 3q, 4q32, 6p21.3, 10p15, 17q12, 18q y 21q (Hall JG., 2006, Stainer P., et al, 2004) los estudios más consistentes han sido los que proponen a 6p23 como locus en el que están algunos genes responsables (Stainer P., et al, 2004) , desde el año 1990 se sugirió la existencia de una región denominada OFC1 (orofacial cleft)(Lidral AC., et al 2008, Carinci F., et al 2000) localizada en 6p23-p24 en la que se demostró heterogeneidad genética y ligamiento en 38 familias con LH+/-PH (Carinci et al, 2007).



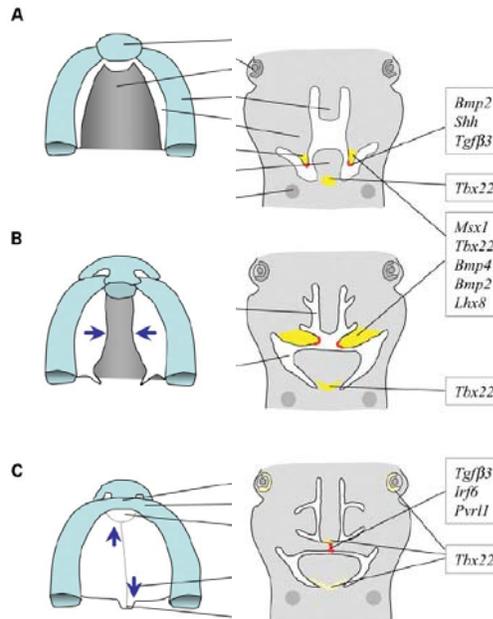
En el cromosoma 19 se propuso la presencia de genes candidatos como *BCL3* (19q13.2), *PVRL2*, *CLPTM1* y *TGFB1* (Marazita M., et al, 2002). En un estudio de 30 familias americanas y 11 mexicanas se demostró la presencia de desequilibrio de ligamiento entre el gen *BLC3* y LH+/-PH, motivos por los cuales se denominó a este locus OFC3 (Carinci F., et al 2000). Actualmente están descritos 10 loci candidatos en la etiología de las HOF, los cuales contienen regiones denominadas OFC como 2p13 (OFC2) (Mitchell LE., et al 2001), 4q21-q31 (OFC4), 4p16.1 (OFC5), 1q32-q41 (OFC6), 11q23-q24 (OFC7)), 3q27 (OFC8), 13q33.1 (OFC9) y 2q32-33 (OFC10) (Lidral AC., et al 2008) y se propone a 18q21.1 como *OFC11* (Beiraghi S., et al, 2007). En un estudio realizado en población mexicana con ascendencia maya (Tuxtla, Gutierrez, estado de Chiapas, México) se encontró una asociación significativa con LH+/-PH no sindrómico con loci de susceptibilidad como 8q24 (*rs987525*) y 10q25 (*rs7078160*) en estados homocigotos con RM: 6.36 (IC95% 1.69-23.95) y RM: 2.00 (IC95% 1.03-3.89), respectivamente. (Rojas A., et al, 2010).

**1.7.1.6 GENES CANDIDATOS.** Se han propuesto varios genes candidatos en su etiología, como un rasgo heterogéneo, para su identificación se han utilizado una variedad de procedimientos en busca de las vías metabólicas implicadas en el desarrollo craneofacial, haciendo hincapié en el experimento con modelos murinos de HOF, marcadores citogenéticos, estudio de síndromes con herencia mendeliana clásica y análisis de expresión genética en tejido embrionario de ratones y humanos (Jugessur A., et al, 2009). El LH+/-PH podría ser entendido desde el punto de vista de el modelo poligénico, en el que uno o varios genes son influidos por un pequeño número de genes modificadores (Stainer P., et al, 2004). Actualmente se conocen varias moléculas de señalización encargadas del desarrollo y diferenciación craneofacial, como Sonic Hedgehog (*SHH*), proteínas morfogenéticas del hueso (*BMP*), factores de crecimiento de fibroblastos (*FGF*) y algunos miembros de la familia de Factor de crecimiento beta transformante (*TGFb*) (Jugessur A., et al 200). Los genes probablemente involucrados en LH+/-PH, en su mayoría codifican para moléculas de señalización, factores de transcripción, de crecimiento, metabolitos de la vía de folatos y enzimas de las vías de detoxificación, los cuales son citados en la siguiente tabla de acuerdo a su función (datos tomados de Mossey P., et al, 2007):

**Genes probablemente involucrados en LH+/-PH**

Factores de crecimiento	Factores de transcripción	Moléculas de Señalización	de Metabolitos de vía de Folatos	Enzimas de Detoxificación
<i>TGFA</i>	<i>MSX1</i>	<i>PVRL1</i>	<i>MTHFR</i>	<i>CYP1A1</i>
<i>TGFB1</i>	<i>TBX22</i>	<i>PVRL1</i>	<i>RFC1</i>	<i>NAT1</i>
<i>TGFB2</i>	<i>IRF6</i>	<i>PVR</i>	<i>MTRR</i>	<i>NAT2</i>
<i>TGFB3</i>	<i>LHX8</i>	<i>PTCH</i>	<i>GCP2</i>	<i>GSTM1</i>
<i>TP63</i>	<i>TBX10</i>	<i>GABRB3</i>	<i>CBS</i>	<i>GSTT1</i>
<i>SKI1</i>	<i>DLX1</i>	<i>ARNT2</i>	<i>MTHFD</i>	<i>GSTP1</i>
<i>TGFBR1</i>	<i>SATB2</i>	<i>WNT9A</i>	<i>FOLRA</i>	<i>RARA</i>
<i>FGFR1</i>	<i>RYK</i>	<i>ROR2</i>	<i>BHMT</i>	<i>EPHX1</i>

**Gráfico 4. Estadios en el desarrollo embriológico del labio y el paladar y los genes probablemente relacionados.**



Las imágenes del gráfico 3 esquematizan el desarrollo embriológico del labio y el paladar de ratones en su 12.5 día de gestación en comparación con el desarrollo embriológico humano (7ma semana).

Tomado de Stanier P., et al., 2004

Otros factores de crecimiento posiblemente involucrados en su etiología son los genes que codifican para factores de crecimiento de fibroblastos (*FGF* 1,2,4,5,7,8,9,10,12), los genes que codifican para Receptores de *FGF* 1,2,3 y 4. También se ha sugerido el papel de *MSX2*, *SMAD1*, *SUMO1*, *TBX1*. (Jugessur A et al, 2009).

Modelos animales han demostrado la presencia de LH+/-PH aislado en ratones con mutaciones inducidas en *Jag2*, *Tgfb* y *Lhx*, en el primer caso se vio que existe una deficiencia en la elevación de los procesos palatinos, mientras que en el segundo y tercero existe una alteración en la migración celular en los procesos palatinos que interfiere con su correcta fusión (Lidral AC., et al, 2008). Existe otro grupo de genes candidatos posiblemente involucrados en la etiología de esta entidad, sin embargo estos genes son responsables de síndromes específicos que incluyen dentro de su cuadro clínico LH+/-PH, tal es el caso del Síndrome de Van der Woude el cual esta causado por una mutación en el gen *IRF6*, el síndrome de Wolf-Hirschhorn que corresponde a una microdeleción en 4p16.3 donde se encuentra el gen *MSX1* (Lidral AC., et al, 2008).

- a) **Gen *MSX1* (4p16.3).** Localizado en 4p16.3 (OFC5), es un gen homeobox de segmento muscular 1, codifica para un factor de transcripción de unión al DNA, modelos animales han demostrado que se asocia a LH+/-PH, PH y agenesia dental, se expresa en células de mesénquima de los procesos nasales y auxiliares durante la palatogénesis primaria (Clouthier D., et al 2008), su

presencia es necesaria para que *Bmp2* y *Bmp4* (proteínas morfogenéticas de hueso) se expresen en los procesos palatinos (Stainer P., et al, 2004).

En el año 2000 Boogard et al describieron una mutación puntual en el exón 1 de este gen en una familia con varios miembros afectados LH+PH e hipodontia, este estudio además sugiere la presencia de fenotipos distintos con la misma mutación (McInnes R., et al 2002).

En un estudio realizado en Corea, se evidenció que el polimorfismo G1170A en el exón 2 de este gen se asocia con un RM de 1.97 (1.22-3.44) de LH+/-PH no sindrómicos, mientras que el estado homocigoto mutante se asocia con una RM de 4.10 (IC95%:1.0-16.80) (Park J., 2007).

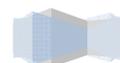
Según Vieira R. (2002) la mutación puntual P147Q (observada en familias con LH+/-PH) tiene penetrancia reducida y corresponde al 0.15% de los casos de LH+/-PH aislado. Se ha descrito que el 2% de los casos de LH+/-PH aislado es debido a mutaciones en *MSX1* (Firt H., 2005, Wang W., et al 2009) y se identificaron mutaciones sin sentido y mutaciones puntuales.

- b) **Gen *IRF6* (1q32.2).** Localizado en 1q32.2 (OFC6), tiene 10 exones, codifica para el factor 6 de regulación de interferón, que es un elemento clave en el desarrollo maxilofacial, se expresa en el ectodermo del cual derivara el paladar primario. Es conocido por estar involucrado en la patogénesis del Síndrome de Wander Woude, en el que el 15% de los casos tiene LH+/-PH (Lidral AC., et al 2005) y el Síndrome de pterigion popliteo. Se ha descrito que corresponde al 12-18% de los casos de LH+/-PH aislado (Lidral AC., et al 2005)

La asociación de LH+/-PH aislado con variantes de este gen se ha confirmado en varios estudios en distintas poblaciones. En población europea, específicamente Polonia, se estudió la variante rs590223 se encontró una RM:1.71 (IC95% 1.19-2.45). (Mostowska A., et al, 2010)

En un estudio llevado a cabo en población mesoamericana (Tuxtla, Gutiérrez, Estado de Chiapas, México) con 149 casos de LH+/-PH no sindrómico (todos de ascendencia maya) se demostró una asociación significativa con el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs861020 de este gen, con una RM: 1.70 (IC95% 1.12-2.57) para el genotipo heterocigoto y una RM: 2.39 (IC95% 1.13-5.06) para el homocigoto (Rojas A., et al, 2010). Sin embargo, estudios en población Sueca con LH+/-PH aislado no demostró una asociación significativa. (Pegelow M., et al 2008)

- c) ***PVRL1* (11q23).** Localizado en 11q23 (OFC7), codifica para el receptor 1 parecido a poliovirus, esta involucrado en la etiología de la displasia ectodérmica con LH+PH, una entidad autosómica recesiva más frecuentemente observada en la Isla Margarita de Venezuela (Ávila J., et al 2006), codifica para la Nectina-1 que es una molécula de adhesión que se expresa en el paladar de embriones humanos (Stainer P., et al, 2004) y se encarga de mantener la cohesión intercelular. Estudios recientes sugieren que los heterocigotos tienen un riesgo incrementado de LH +/-PH aislado (McInnes R., et al, 2002) ya que se encontró una mutación de paro en el exón 3 en varios

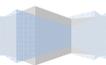


individuos homocigotos (W185X) y se vio que los heterocigotos tienen el labio superior delgado y en algunos casos la forma larvada o frustra de LH (Ávila J., et al, 2006).

- d) **TGFA (2p13).** Localizado en 2p13 (OFC2) (Carinci F., et al 2000), codifica para el factor transformante de crecimiento de fibroblastos alfa (*TGFA*) que se encarga de estimular la síntesis de matriz extracelular en los procesos palatinos y maxilares (Beiraghi S., et al, 2007) y la proliferación celular local (Sadler T., 2007), varios estudios han demostrado resultados en relación a la etiología con HOF como la interacción genético ambiental que existe con el tabaquismo materno. Por otra parte se postula una interacción interlocus 6p23 y 2p13, que de acuerdo con las observaciones de Carinci F., et al (2000) ambos locus fueron cosegregados en 30 de 38 pacientes con HOF, revisiones recientes proponen que sea un gen modificador (Wantia N., et al, 2002).
- e) **OTROS GENES CANDIDATOS.** El factor de crecimiento epidérmico (codificado por el gen *EGF*, localizado en 4q25), de acuerdo a estudios en modelos animales se ha demostrado su expresión en la cavidad oral de ratones y su papel en la estimulación de la producción de glucosaminoglucanos en los procesos palatinos (Wantia N., et al, 2002). Un estudio realizado en familias Filipinas propone otros 7 genes candidatos *FOXE1*, *GLI2*, *MSX2*, *SKI*, *SATB2* y *SPRY2*, los cuales representan el 6% de los casos de LH+/-PH aislados, sobre todo en los casos bilaterales y/o con historia familiar positiva (Vieira A., et al, 2005).

1.7.2 **FACTORES AMBIENTALES.** Algunos defectos congénitos suelen recurrir en familias en uno o más miembros de la misma, lo cual, no solo debe al hecho de compartir material genético en común, sino también como resultado de vivir bajo las mismas condiciones ambientales.

- 1.7.2.1 **VARIACIÓN ESTACIONAL.** Existen pocos estudios en relación a la variación mensual y/o estacional en la presentación de ciertos defectos congénitos, esta descrito un incremento de defectos de tubo neural productos concebidos en invierno en Inglaterra (Castilla EE., et al 1990). En relación a LH+/-PH estudios en población Americana (MACDP y ECLAMC) y Europea (Italia) descartaron la presencia de una asociación con cualquier época del año para esta MC (Castilla EE., et al 1990, Siffel C., et al, 2005). Sin embargo, otras investigaciones sugieren una variación estacional significativa, como en un estudio realizado en Puerto Rico (De la Vega M., et al 2006) donde se estimó una frecuencia menor de LH+/-PH en los productos de concepciones durante otoño (PN: 12.40/10.000 RNV) e invierno (PN:13.8/10.000 RNV) en contraste con primavera (PN:17.7/10.000 RNV) y verano (PN: 19.7/10.000 RNV, p:0.002), con un Riesgo de Ocurrencia (RO): 1.28 (IC:1.16 - 2.03) en primavera y 1.42 (IC: 1.16 - 2.03) en verano. En Trento (Italia) se describió un incremento en la PN de LH+/-PH en los productos concebidos entre enero y diciembre (invierno) en contraste con una disminución entre los meses de mayo y junio (verano) (Coupland MA., et al 1999).



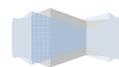
**1.7.2.2 ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR.** La altura sobre el nivel del mar mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm) se ha demostrado como un importante factor de riesgo para algunas MC, es ampliamente reconocida la asociación entre la altura sobre el nivel del mar anomalías craneofaciales y bajo peso al nacimiento (Castilla EE., et al 1999, Alderman E., et al 1995).

En población sudamericana en 1999 se evaluaron 36 anomalías congénitas, de las cuales LH+/-PH se encontró entre las 3 más frecuentes (luego de alteraciones auriculares como la microtia y la presencia de apéndices preauriculares) con una tasa de incidencia para LH de 16.9/10.000 RNV ( $p < 0.01$ ) en comparación con una incidencia de 8.8/10.000 RNV en poblaciones situadas por debajo de 2000 msnm y reportan un RR de 1.57 (IC95%: 1.27-1.94) (Alderman E., et al, 1995) en este estudio se propone un mecanismo de hipoxia hipobárica similar al descrito en la interacción genético ambiental de *TGFA* y tabaquismo.

En una investigación realizada en población mexicana (RYVEMCE), en la que se estudio la frecuencia de MC a una altitud de <2000 msnm versus >2000 msnm no se encontró una asociación significativa con LH+/-PH (OR: 1.01, IC 95%: 0.89-1.15), con PN de 9.16/10.000 RNV a <2000 msnm y PN 9.05/10.000 RNV a >2000 msnm. Las asociaciones significativas fueron hidrocefalia, microtia e hipospadias (entre otras) con altitud > 2000 msnm. (Ibarra B., et al, 2009).

**1.7.2.3 NIVEL SOCIOECONÓMICO.** La probable relación entre el nivel socioeconómico (NSE) y la presencia de LH+/-PH en RN se ha investigado en varias poblaciones, encontrándose asociaciones positivas en los estratos de bajo NSE como en Escocia con una PN por cada 1000 RNV de 0.89 en el nivel más bajo en relación con el nivel alto con 0.34, sin embargo en este estudio los resultados fueron atribuidos a los bajos niveles de educación, tabaquismo materno e infecciones en el embarazo por las condiciones de la vivienda (Mossey P. et al 2007).

En un estudio realizado en EEUU (casos y controles) se vio que el nivel educativo bajo de la madre (sin haber ingresado a secundaria o preparatoria) estaba asociado a LH+/-PH con una RM:1.6 (IC95%:1.2- 2.0), en el caso del nivel educativo del padre no se obtuvieron resultados significativos, además se evaluó el ingreso económico anual de menor a 20000 dólares americanos el cual mostró un RM:1.5 (IC95%:1.2-1.8) en comparación con ingresos anuales superiores, se encontró además una asociación positiva entre esta malformación y el desempleo materno con un RM: 1.2 (IC95%:1.0-1.6) y paterno RM: 1.6 (IC95%:1.1- 2.2) (Yang J., et al, 2008) cada uno de estos indicadores carece de valor estadístico de acuerdo a los autores si es considerado de forma independiente, sin embargo al obtener el Índice del nivel socioeconómico con las variables anteriores se obtienen datos de asociación positiva si los tres indicadores son bajos RM:2.0 (IC95%:1.3-3.0) o solo dos indicadores son bajos RM:1.5 (IC95%:1.0-2.3), sin



embargo en un estudio realizado en California (Carmichel S., et al 2009) no se encontró asociación positiva con los tres indicadores bajos RM: 1.7 (IC95%:0.9-3.4).

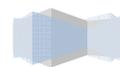
**1.7.2.4 EDAD DE LOS PROGENITORES.** La edad materna y paterna joven (menor de 20 años) y avanzada (mayor de 35-45 años respectivamente) se ha relacionado como factor de riesgo a varias entidades genéticas como algunas anomalías cromosómicas como la trisomía 21 y algunas MC, como gastrosquisis, defectos del tubo neural (edad materna y paterna joven), hipospadias y HOF (edad avanzada) (Materna-Kirylyuk A., et al, 2008).

En un estudio realizado en Dinamarca, incluyendo tres Registros de malformaciones de su territorio, se analizó esta asociación con edad de los progenitores estratificada por quinquenios, se encontró una asociación positiva entre la edad materna >34-39 años y LH+/-PH RM:1.21 (IC95%:1.09-1.34) y una RM: 1.21 (IC95%:1.03-1.22) para edad paterna 40-50 años, se vio además que la edad paterna avanzada se asocia con LH+/-PH sindrómico como el Síndrome Wander Wood (RM:1.31 IC95%:1.0-1.5) (Bille C., et al 2005).

En otra investigación llevada a cabo en Polonia, se evaluó la edad de los progenitores y algunas malformaciones congénitas aisladas, se estratificaron grupos de edad materna por quinquenios de <19 hasta los <40 años, se encontró una prevalencia de LH+/-PH aislado por cada 10.000 RNV de 5.59 para las madres <19 años en comparación con 16.01 en madres >40 años (entre los 20 y los 39 años se mantuvo un promedio de 8.6 obteniendo un RM >40 años: 1.05 (IC95%:0.99-1.12), en relación a la edad paterna se observó una prevalencia en <19 años de 8.89 en comparación con 19.6 en los padres >50 años, con un RM: 1.08 (IC95%:1.03-1.15) (Materna-Kirylyuk A., et al, 2008). Tomando como referencia una población de padres entre los 25 a 29 años, en EEUU se realizó un estudio de casos y controles en relación a la asociación de la edad paterna y algunas anomalías congénitas, no se encontró asociación con ninguna edad (incluyendo <20 y >50 años) en relación a LH+/-PH aislado, a diferencia de otras malformaciones como defectos del tubo neural, pared abdominal y cardiopatías congénitas (Yang Q., et al 2007).

**1.7.2.5 EXPOSICIÓN OCUPACIONAL DE LOS PROGENITORES.** En un estudio realizado en Estados Unidos no se encontró relación significativa entre la presencia de LH+/-PH y el antecedente de exposición a ciertos químicos en periodo periconcepcional, incluyendo 13 grupos de tóxicos químicos utilizados en las fábricas en California, la única probable asociación se encontró con colorantes orgánicos con un RM de 2.7 (IC95%: 0.9-7.7) para LH+/-PH, la cual tampoco fue significativo (Chevrier C., et al 2006), sin embargo en otros autores describen asociaciones significativas entre la exposición materna a químicos combinados (fertilizantes, insecticidas y herbicidas) con un RM:2.77 (IC95%:1.37-5.60) (Shaw G., et al, 2003, Wyszynski D., et al, 1996).

En otros estudios en Europa se describió la asociación con la exposición periconcepcional a éteres de glicol (limpieza de casas) con un RM: 2.03 (IC95%: 1.11-3.73) (Cordier S., et al. 1997).



En Italia, en 1997 un estudio evidenció una asociación positiva con ocupación materna en fábricas de textiles o curtiembres con una RM:3.9 (IC95%:1.5-9.8) (Lorente C., et al 2000).

Otras exposiciones descritas con posible asociación son los agroquímicos RM:1.9 (IC95%:1.1-3.5) y solventes RM:7.9(IC95%:1.8-44.9) (Bianch F., et al 1997).

**1.7.2.6 CARÁCTERÍSTICAS REPRODUCTIVAS DE LA MADRE.** No se han descrito asociaciones positivas con antecedentes de abortos previos.

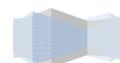
Son pocos los reportes que sugieren una relación con el orden de gestación como el de Wyszynski y Wu (2002) quienes a pesar de no haber encontrado una diferencia significativa entre casos y controles, observaron una relación positiva entre las madres con mayor número de embarazos y LH+PH, resultados similares se reportaron en multíparas (Viera y Oriloi,2002) y en mujeres con una paridad igual o mayor a 4 (Hashimi et al., 2005) quien reportó un 40% de mayor riesgo de padecer LH+/-PH. Respecto al cambio de paternidad en la literatura se demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia de LH+/-PH en hijos de madres que cambiaron de pareja (OR: 0.1 IC95%:0.02- 0.9) (Christensen K., et al, 1995, Messer L., et al, 2010).

**1.7.2.7 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE INDIVIDUOS CON LH+/-PH.** Un estudio retrospectivo realizado en Cincinati, Estados Unidos recopiló datos antropométricos al nacimiento de 248 niños(as) con LH+/-PH aislado, utilizaron las cartillas de crecimiento del CDC de Atlanta para percentilar dichas medidas, no describen diferencias significativas en relación a la población general ni diferencias por sexo, tal como se ve en la siguiente tabla: (Yuri A., et al, 2010)

**Características Antropométricas de RNV con LH+/-PH en Cincinati, EEUU**

	Promedio Talla +/-DE (cm)	Promedio peso +/-DE (Kg)	Promedio Perímetro cefálico +/-DE (cm)
<b>LH</b>			
Hombres	50.4 +/-2.8	3481.0 +/- 527.2	34.5 +/-1.0
Mujeres	50.2+/- 1.6	3338.4 +/- 313.2	34.5 +/-0.7
Total	50.3 +/-2.2	3412.0+/- 335-9	34.5 +/-0.8
<b>LH+PH</b>			
Hombres	52.0 +/-2.5	3489.6 +/- 449.7	35.1 +/-1.4
Mujeres	50.8 +/-2.9	3351.6 +/- 487.7	34.9 +/-1.1
Total	51.6 +/-2.6	3444.4 +/- 465.9	35.0 +/-1.3

En población china se vio que el 76.90% de los casos son LH+/-PH aislado tenían un peso al nacimiento entre 2500 y 3999 gramos, mientras que el 17.75 % estuvo representado por los que tenían un peso <2500 g y el restante 5.68 % por casos con más de 4000 gramos (Vieira AR., et al , 2005). Sin embargo según otros autores es más frecuente observar LH+/-PH en RNV con peso bajo ( $\leq 2500$  g.) o muy bajo ( $\leq 1500$  g.) (Bonaiti et al. 1982;Wyszynski y Wu, 2002 ).



Al respecto de la edad gestacional en casos con LH+/-PH aislado se vio que el 79.15% tuvo entre 37-41 semanas de gestación (SDG), el 17.14% fue registrado como nacimiento pretérmino (28-36 SDG) y el 3.71% tenía 42 o más SDG (Vieira AR., et al , 2005).

Según el estudio noruego publicado por Harville, et Al (2005), el 8.6% de los RNV con LH+PH aislado nacieron pretérmino (<34 SDG), mientras que el 5.5% de los RNV con LH aislado presentaron esta característica. Por otra parte se ha observado una mayor prevalencia de fisuras orofaciales en niños de pretérmino ( $\leq 36$  SDG) (Wyszynski y Wu, 2002; Genisca et al., 2009).

### 1.7.2.8 EXPOSICIÓN EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN

**1.7.2.8.1 TABAQUISMO.** El tabaquismo es un factor de riesgo ampliamente conocido por su asociación con morbilidad incrementada, dentro de las cuales, se ha descrito la asociación del consumo materno periconcepcional o durante el embarazo con un riesgo incrementado de malformaciones cardíacas, del tubo neural y de la pared abdominal entre otras. Los efectos adversos del tabaquismo materno en los productos se han demostrado en modelos animales sobre todo en relación a la presencia de HOF.

Un metaanálisis basado en 24 estudios de casos y controles estimó una RM 1.34 (IC95%:1.25–1.34) para LH+/-PH en hijos de madres que fumaron durante el embarazo. En población suiza se demostró dicha asociación (RM:1.3, IC95%: 1.0-1.6) con un incremento de RM 1.7 (IC95%:1.2–2.6) en los casos de LH+/-PH bilateral, además de encontrar una asociación dosis dependiente. (Shi M et al, 2008)

Además, en China se observó una asociación significativa con LH+/-PH y tabaquismo materno pasivo con una RM: 2.0 (IC95%:1.2–3.4), el cual también mostró un efecto dosis dependiente con una RM: 1.6 (IC95%: 0.9 –2.9) para hijos (as) de madres expuestas a tabaco 1-6 veces por semana versus una RM 2.8 (IC95%:1.5–5.2) para productos de madres expuestas más de 6 veces por semana a humo de tabaco. (Zhiwen L et a, 2010)

El mecanismo específico es desconocido, al parecer se induce hipoxia intermitente por la nicotina <sup>(87,88)</sup>, además de haberse reportado una relación dosis-respuesta (Lorente C., et al, 2000), un metaanálisis reciente (22 estudios de casos y controles) confirma la relación entre el tabaquismo y la presencia de LH+/-PH.

Sin embargo actualmente se acepta la interacción genético-ambiental en referencia a la presencia de ciertas variantes genéticas de *TGFA*, *TGFB3*, *MSX1* y *BCL3* y otros genes involucrados en las vías de detoxificación y el hábito tabáquico (DeRoo L., et al, 2008).

**1.7.2.8.2 CONSUMO DE ALCOHOL.** Se sabe que el consumo de alcohol durante el embarazo induce alteraciones en la migración y diferenciación de células de la cresta neural, se ha demostrado que la ingesta de más de 4 vasos (200 mL) de alcohol durante el embarazo

incrementa el riesgo de malformaciones en general (Steiner P., et al, 2004). En relación específica a LH+/-PH se ha descrito un RM de 2.2 (IC: 1.1- 4.2) en madres que consumieron más de 5 vasos de bebidas alcohólicas por día en el periodo periconcepcional y los 3 primeros meses de embarazo (DeRoo L., et al, 2008).

1.7.2.8.3

**NUTRICIÓN.** Se ha demostrado que el estado nutricional de la madre en periodo periconcepcional y durante el embarazo esta relacionado con la presencia de MC, como el LH+/-PH, por ejemplo se ha relacionado esta malformación aislada con deficiencias alimenticias, como la ingesta inadecuada en cantidad de vitaminas del complejo B (Vitamina B12, B6, ácido fólico), vitamina A y cofactores como el zinc (Merrit L., et al, 2005, Chevrier C., et al 2007), se ha observado que madres que consumen vitaminas durante el embarazo tienen un riesgo reducido de LH+/-PH en sus producto RM:0.74 (IC:0.56-0.98) (Messer L., et al, 2010). Krapels et al (2004), en una investigación realizada en Holanda observaron que el estado nutricional materno periconcepcional es de vital importancia en el origen de LH+/-PH, estudiaron el consumo de macronutrientes, vitaminas (Hidro y liposolubles) y minerales (magnesio, hierro) en casos y controles de madres de niños (as) con LH+/-PH, concluyendo que la ingesta alta en estos alimentos en etapa periconcepcional reduce el riesgo de LH+/-PH (Chevrier C., et al 2007).

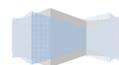
Estudios en varios países como USA, República Checa, Nueva York y Hungría sobre suplementación nutricional combinada (folatos, hierro, complejo B y Vitamina A) descartaron el posible efecto protector de los mismos para LH+/-PH (RM: 0.5 IC 95%:0.2-1.4). (Dolk H., et al, 2004). Estudios abocados al consumo específico de folatos estimaron un efecto benéfico dosis dependiente, con un RM de 0.56 (0.3–0.9) con dosis de 230-314 ug/día (Johansen AM., et al 2008).

Se sabe que tanto la deficiencia como el exceso de Vitamina A en la dieta están asociados con diversas malformaciones congénitas. En un estudio llevado a cabo en Noruega se comparó la ingesta alimentaria de Vitamina A y el consumo de suplementos de vitamina A y su relación con la presencia de LH+/-PH aislado versus controles, en este estudio se estratificaron grupos de acuerdo a las dosis recibidas que fueron de 0.32 a 9640 ug/día, ninguno de los grupos demostró una asociación significativa como factor de protección (Ács N., et al, 2006).

#### 1.7.2.8.4 ENFERMEDADES MATERNAS.

A. **ENFERMEDADES AGUDAS.** Resultados que apoyan esta propuesta son los presentados por Wei Wang et al en un estudio realizado en el norte de China, donde

27



se estimó un RM de 2.34 (IC: 1.06-5.60) en el caso de madres que habían padecido resfrío durante el embarazo (Wang W., et al 2009).

En otro estudio se encontró un RM de 1.6 (IC95%:1.1-2.3) en madres que habían padecido influenza durante el embarazo, el resto de infecciones no mostró una asociación significativa (Metneki J., et al 2005), además se realizó un estudio comparativo entre madres con resfrío común con y sin fiebre durante el episodio agudo en el embarazo, el RM estimado fue 2.2 (IC:1.4-3.4) para LH+/-PH (Ács N., et al 2010), sin embargo los datos de un mayor riesgo en el caso de resfrío común podrían estar influidas por el sesgo de la mayor frecuencia de dicha entidad en comparación con las otras enfermedades agudas. En relación a infecciones del tracto gastrointestinal se obtuvo un RM de 3.1 (IC: 1.6-6) para LH +/-PH en los casos de madres con gastroenteritis (Ács N., et al 2010).

**B. ENFERMEDADES CRÓNICAS.** Entre otras enfermedades se describen probables asociaciones con madres diabéticas, epilépticas y cardiopatías como la angina pectoris (Metneki J., et al, 2005)

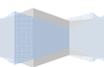
La diabetes mellitus materna preexistente (DMP) como factor de riesgo para MC (6 veces más frecuentes en hijos de madres diabéticas), con una frecuencia de 6.0-9.7% (EUROCAT). En relación específica a LH+/-PH en un estudio en población china se estimó una RM de 2.31 (IC95%:1.20- 4.44) ((Wang W., et al, 2009) para LH+/-PH en hijos de madres con DMP.

En un estudio cohorte realizado en población española se observó una frecuencia de 0.2% de LH+/-PH aislado en hijos de madres diabéticas (Spilson SV., et al 2001). En Estados Unidos se ha descrito un RR: 1.352 (IC95%:1.00–1.82) de LH+/-PH en hijos (as) de madres con DMP en comparación con hijos de madres no diabéticas, en este estudio se incluyeron madres con DM 1 y 2 (Janssen PA., et al, 1996).

En una muestra de población mexicana (RYVEMCE) se analizó la frecuencia y tipos de MC en hijos de madres no diabéticas versus controles, de 234 casos el 41.53% correspondió a malformaciones craneofaciales, de las cuales el 25.24% correspondió a LH+/-PH, sin embargo no se encontró una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para esta MC a diferencia de la asociación encontrada para PH, anomalías en reducción de miembros y microcefalia. (Arteaga J et al, 2008).

La obesidad materna y la resistencia a la insulina han sido consideradas como factores de riesgo asociados (Cedergren M., et al 2005).

En relación a la obesidad, se encontró un RM de 1.31 (IC95%:1.07–1.60) para hijos (as) de madres con un índice de masa corporal (IMC) >29 para LH+/-PH (Villamor



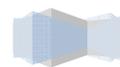
E., et al 2008), en un estudio de casos y controles en población sueca se comparó el índice masa corporal (IMC) en el primer embarazo con el IMC del siguiente embarazo, se observó que un incremento de >3 dígitos en el IMC resultaba en RM: 2.3 para LH+/-PH en el segundo embarazo (Janssen PA, et al, 1996).

Es bien conocido que el riesgo de MC en hijos de madres epilépticas corresponde al doble en relación a la población general (Metneki J., et al 2005). La frecuencia de MC en hijos de madres epilépticas (ME) es de 4 a 9% comparado con un 2-3% en población general. El riesgo se modifica en madres epilépticas sin tratamiento, monoterapia y politerapia. Se ha descrito que por lo menos una de cuatro MC son constantes en hijos de madres epilépticas: HOF, cardiopatías congénitas, espina bífida y/o hipospadias. En lo referido a embriopatías por anticonvulsivantes las HOF se asocian a fenobarbital y primidona y LH+/-PH con fenitoina. (Dolk H., et al, 2004) Estudios realizados en Finlandia con RM: 1.54 (IC95%:0.72–3.31) para LH+/-PH (Artama M, 2006) y China (RM: 1.47 IC95%: 0.58-3.68), no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (Wang W., et al 2009). Actualmente se encuentra en estudio la relación entre madres con enfermedad celiaca (EC) y el riesgo de LH+/-PH aislado en sus hijos (as), basado en una teoría propuesta por Arakeri G, et al (2010) que plantea que en madres subdiagnosticadas con esta entidad se incrementa el riesgo la malformación por una marcada disminución en la absorción de ácido fólico o una alteración autoinmune mediada por los mismos anticuerpos implicados en la EC.

#### 1.7.2.8.5 FARMACOS DURANTE EL EMBARAZO.

**A. CORTICOIDES.** Se sabe que el efecto del uso de corticoides en madres gestantes es dependiente de la dosis, vía y momento de la administración. Se ha observado que el uso de corticoides 4 semanas antes de la concepción y las 12 primeras semanas de embarazo incrementa el riesgo de LH+/-PH con una RM: 1.7 (1.1-2.6) (Sheng-jun LU., et al 2008). Dicho riesgo incrementa si la exposición es entre la semana 1-8 de gestación (RM: 7.3 IC95%: 1.8-29.4). La prednisona, por si sola, se asocia con una RM: 2.7 (IC95%:1.1-6.7). Se ha descartado una asociación significativa con la vía tópica y nasal a diferencia de la sistémica y oral. Estudios similares han descrito que la vía de administración oral confiere una RM: 5.9 (IC95%:1.7-20.3) (Carmichael S., et al, 2007)

En estudios realizados en ratones, se demostraron que los corticoides modifican la matriz extracelular y el número de células de los procesos palatinos, lo conlleva a una disminución en el tamaño final de las prominencias nasales laterales,



específicamente la dexametasona penetra la membrana celular y se une al receptor de la hormona de crecimiento en el citoplasma, inhibiendo la proliferación mesenquimatosas de células palatinas, sin embargo, esta sensibilidad varía de acuerdo a la especie (Puhó EU., et al 2007).

**B. ANTICONVULSIVANTES.** Es sabido que estos fármacos tienen un alto potencial teratogénico, tales son los casos de la fenitoina y la carbamazepina que se asocian a embriopatías ampliamente descritas. En Hungría se encontró una importante asociación con el consumo materno de diazepam RM: 1.7 (IC95%:1.3-2.3), fenobarbital RM: 2.1(IC95%:1.2-3.8), fenitoina RM:3.0 (IC95%:1.5-5.8) con LH+/-PH (Puhó EU., et al 2007).

En México (RYVEMCE) se describió la frecuencia y tipo de MC en una muestra de madres epilépticas y su posible relación con el anticonvulsivantes, se estimó una RM: 42.7 (I95%:15.1-112.8,  $p < 0.000001$ ) para LH+/-PH.(Arteaga J., et al ,2007).

**C. OTROS FÁRMACOS.** Se han reportado asociaciones significativas con varios fármacos como antipiréticos, antibióticos, ansiolíticos y hormonas de los cuales las asociaciones más significativas para un incremento de riesgo de LH+/-PH apuntaron a la Aminofenazona con un RM de 1.7 (IC95%: 1.2-.2.4), amoxicilina con RM de 15.9 (IC95%: 4.9-51.2), y oxprenolol RM 4.2 (IC95%: .8-10.0) (Puhó EU., et al, 2007).

En población suiza se investigó la asociación de la varios fármacos con LH+/-PH, la única asociación significativa fue la descrita para el consumo de naproxeno como factor de riesgo asociado con una RM: 2.72 (IC95%:1.17-5.36), el resto de fármacos no mostraron una asociación significativa (antihistamínicos, antitúricos, analgésicos, antihipertensivos, antibióticos –penicilina-, corticoides, hormonas -anticonceptivos, insulina y levotiroxina- y vitaminas -Vitamina B12 y ácido fólico-) estas últimas tampoco mostraron un efecto protector. (Kallen B et al, 2003)

1.7.2.9 **INTERACCIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES.** Se considera que las MC son consecuencia de la interacción de factores de riesgo descritos como los genéticos y ambientales regulados espacial y temporalmente por complicados procesos moleculares.

Se ha demostrado que la presencia de ciertos factores ambientales como el tabaquismo, consumo de alcohol, uso de fármacos y el estado nutricional materno durante el embarazo **interacciona** con algunas variantes alélicas de muchos genes ya mencionados previamente como *TGFA*, *TGFB3*, *MSX1*, *BCL3*, *RARA*, *MTHFR*, *CYP1A1*, *NAT1*.<sup>(105)</sup> considerándose la posibilidad de un efecto aditivo y/o multiplicativo.

La interacción genético ambiental (G-A) del gen *TGFA* y tabaquismo materno ha sido ampliamente descrita, se estimó en hijos de madres fumadoras (1-10 cigarrillos/día) con la variante C2 de

*TGFA* una RM: 6.16 (IC95%:1.09-34.7) en comparación con aquellos cuyas madres fumaban > 10 cigarrillos/día con un RM: 8.69 (IC95%:1.57-47.8). (Zhu H et al, 2009)

Otra interacción G-A se ha descrito en madres con tabaquismo periconcepcional, no consumo de suplementos vitamínicos en embarazo y la variante -922G o -894T del gen *NOS3* con un riesgo 4.4-4.6 veces mayor de LH+/-PH en relación con controles. (Zhu H et al, 2009). Otras interacciones G-A se han observado con el gen *MSX1* y tabaquismo materno con un RM:1.59 (IC95%:1.04-2.51) y el gen *TGFB3* y tabaquismo materno con un RM: 1.54 (IC95%:1.06-2.24) (Jugessur A., et al, 2005)

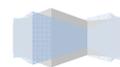
También se han observado interacciones G-A entre *TGFA* y consumo materno de alcohol (Vieira AR., et al, 2006). Actualmente se propone la existencia una probable interacción G-A entre el gen del receptor alfa de ácido retinoico (*RAR-A*) y la exposición a ciertos niveles de ácido retinoico en periodo periconcepcional y los primeros 3 meses de embarazo, el riesgo de LH+/-PH varía de 3-5 veces con ciertas variantes de este gen como T64C en el exón 9 (Shotelersuk V., et al, 2003). Otras asociaciones se han descrito con el exceso de ácido retinoico (vitamina A) y variantes genéticas ya que se sabe que modifica los patrones de regulación de la proliferación celular y se asocia con alteraciones en la expresión del factor de crecimiento epidérmico (*FCE*) y el factor de crecimiento transformante beta (*TGF-β*), lo cual conlleva un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.

Existen varios estudios en relación a los polimorfismos de las enzimas del metabolismo de un solo carbono y su relación con el consumo periconcepcional y prenatal de ácido fólico, los resultados han mostrado cierta asociación como en el caso de madres portadoras del polimorfismo 677CT en el gen de la enzima *MTHFR* con un RM de 4.43 (IC: 1.33 -15.10) (Mills JL., et al, 2008) para LH+/-PH. Un estudio en población holandesa ha demostrado que en las madres portadoras de dicho polimorfismo, que no ingirieron suplementos de ácido fólico en etapa periconcepcional y tuvieron una dieta baja en folatos se observó una RM: 5.9 (IC: 1.1,-30.9) para LH+/-PH, mientras que la mismas condiciones dietéticas sumadas al polimorfismo materno *MTHFR* 1298CC incrementó el riesgo con una RM: 6.5 (IC95%:1.4-30.2). (Van Rooij I et al, 2003)

En conjunto todos los factores previamente revisados que se han descrito asociados a LH+/-PH con diferentes frecuencias podrían conferir cierta predisposición genética la cual al interactuar con factores ambientales (micro, macro y matroambiente) potenciaría el efecto final al sobrepasar el umbral de UP para cada individuo.

## 1.8 JUSTIFICACIÓN

- El LH+/-PH ocupa un lugar importante en la salud pública de toda población, si bien la PN varía ampliamente en distintos lugares, etnias y poblaciones esta entidad involucra la necesidad de equipos multidisciplinarios en su seguimiento y tratamiento (neonatólogo, cirujano maxilofacial o plástico,

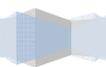


logopeda, pediatra, genetista, salubrista etc.) porque compromete varias esferas del desarrollo humano-social y fisiológico. De acuerdo al grado de severidad y la localización, esta MC requiere cirugía a una temprana edad y suele conllevar, según su severidad, insuficiencia velopalatina residual (Rodríguez Delhi C., et al 2009), así como dificultad para la ganancia pondoestatural. (Montagnoli LC, et al, 2005).

- Por lo anterior las prioridades en la investigación del LH+/-PH (Masha MY., et al, 2007) reconocidas por el Centro Nacional de defectos al nacimiento y dificultades del desarrollo del Centro de control de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) se encaminan a la identificación de factores de riesgo probablemente asociados como: la caracterización fenotípica, la investigación de los efectos de la nutrición y los suplementos nutricionales, la realización de estudios más consistentes sobre los efectos de enfermedades maternas como obesidad, diabetes mellitus, la identificación de la distribución poblacional, los efectos del uso de medicamentos y la exposición a teratógenos, entre otros.
- Los estudios existentes en México sobre el tema aún son escasos, la mayoría de los datos están basados en poblaciones extranjeras, sobre todo en raza caucásica (Europa) y como se demuestra en esos estudios, estos factores son dependientes del entorno (ambiente) en el que se presentan y las variantes genéticas propias de cada población, información sobre la PN en población mexicana y los posibles factores de riesgo asociados son considerados datos fundamentales y prioritarios en las políticas de intervención en salud en varios países, por lo que surge la necesidad de investigaciones dirigidas a la población mexicana para obtener resultados aplicables a la realidad social, económica y demográfica del país, datos que sean dirigidos a las posibles causas y la interacción entre estas.
- Al conocer estos posibles factores de riesgo asociados se podrán entender mejor los mecanismos fisiopatológicos y el complejo –causa y efecto- y brindar un mejor asesoramiento genético a los padres y al entorno interesado con conocimientos basados en la gente población mexicana.

## 1.9 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Las malformaciones congénitas en general son aquellas alteraciones estructurales en el desarrollo embrionario presentes al nacimiento, han sido y son un tema de creciente interés en la medicina por la presencia de factores de riesgo probablemente asociados y las interacciones G-A que se han observado, la morbilidad y comorbilidades asociadas a una o más MC, el componente familiar y social que conlleva además del conocimiento de causas y formas de prevención de ocurrencia y/o de recurrencia.
- Tomando en cuenta las PN reportadas para la población mexicana y la cifra aproximada de población total en el país se calcula que hay 9.6 casos nuevos por día, que representan 3521 casos nuevos al año, se estima una cifra global de 135479 casos a nivel nacional, cantidad que sumada a los 3521 de incidencia del último año, da el número total de 139,000 mexicanos (as) afectados.
- El LH+/-PH es conocido como uno de los mejores ejemplos de Enfermedades Multifactoriales, en las que existe una **red causal** en la que intervienen factores genéticos y ambientales, estos últimos incluyendo el



macroambiente, microambiente y el matroambiente se han propuesto posibles causas, sin embargo hasta el momento no existe uno o varios agentes identificados o relacionado directamente con esta MC, si bien existen factores que han sido estudiados en varias series pocos han mostrado una asociación significativa y otros en los cuales no se ha podido descartar ni aceptar la presencia de una asociación lo cual podría indicar que cada uno de los factores son propios de la población donde se estudian y de las condiciones ambientales en que se da y se lleva a cabo el embarazo.

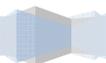
## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar los posibles factores de riesgo genéticos, reproductivos y ambientales asociados a labio hendido con o sin paladar hendido aislado en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana entre enero de 1978 a diciembre de 2009.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las características epidemiológicas del LH+/-PH aislado en una muestra de RNV mexicanos entre enero de 1978 a diciembre de 2009, como ser:
  - Prevalencia al nacimiento
  - Distribución por sexo
  - Distribución por lateralidad
  - Distribución por tipo
  - Variación regional
  - Variación por altitud a nivel del mar
  - Nivel socioeconómico
  - Variación estacional
  - Tendencia en el tiempo
- Identificar las características antropométricas del LH+/-PH aislado en una muestra de RNV mexicanos entre enero de 1978 a septiembre de 2009, como ser:
  - Peso
  - Talla
  - Perímetro cefálico
  - Semanas de gestación
- Conocer las características reproductivas de los progenitores de casos con LH+/-PH aislado en una muestra de RNV mexicanos entre enero de 1978 a septiembre de 2009, como ser:
  - Edad materna
  - Edad paterna



- Orden de gestación
  - Metrorragia durante el 1er trimestre de embarazo
  - Pérdidas fetales previas
  - Cambio de paternidad
- Conocer las características familiares asociadas a RNV con LH+/-PH aislado en una muestra de RNV mexicanos entre enero de 1978 a septiembre de 2009, como ser:
    - Antecedentes familiares de otras malformaciones
    - Antecedentes familiares de LH+/-PH
    - Consanguinidad
  - Conocer las características de exposición periconcepcional materna a teratógenos asociadas a RNV con LH+/-PH aislado en una muestra de RNV mexicanos entre enero de 1978 a septiembre de 2009, como ser:
    - Exposición ocupacional
    - Factores Biológicos: Enfermedades agudas y/o crónicas
    - Factores físicos (radiación, hipertermia, hipoxia, etc).
    - Factores químicos (Antibióticos, Analgésicos, anticonvulsivantes, etc.)
3. **HIPÓTESIS.** La presencia de LH+/-PH en recién nacidos vivos mexicanos se asocia con factores de riesgo maternos, paternos y ambientales propios de la muestra a ser estudiada.

#### 4. METODOLOGÍA

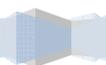
4.1 **MATERIALES.** Se utilizó la base estadística del Programa Mexicano de “Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas” (RYVEMCE), que funciona desde 1978 como un estudio multicéntrico de casos y controles, mediante un sistema de registro y análisis de datos de RNV y RNM de varias regiones del país, se basa en la investigación de varios aspectos de las MC en una muestra de la población mexicana, mediante un examen clínico sistematizado de todos los RN para la detección de malformaciones congénitas mayores y/o menores y la recolección (mediante datos otorgados por la madre del producto) de datos sociodemográficos, familiares y ambientales de los casos y controles.

El RYVEMCE esta conformado por un grupo Coordinador que se encuentra en el departamento de Genética Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y médicos responsables en cada hospital participante.

4.2 **DISEÑO.** El presente es un estudio de casos y controles, mediante un análisis retrolectivo de antecedentes clínico-genéticos, reproductivos y ambientales de los progenitores y prolectivo de las características antropométricas y otras variables de los casos y sus controles.

##### 4.2.1 DEFINICIONES OPERACIONALES.

- **Caso:** RNV diagnosticado con LH+/-PH uni o bilateral como única malformación evidente o tenga menos de tres malformaciones menores asociadas no situadas en región craneofacial.



- **Control:** RNV, no malformado de igual sexo que el probando que haya en el mismo hospital inmediatamente después del caso.
- **Recién nacido vivo:** Todo aquel producto de gestación obtenido por parto o cesárea mayor a las 22 semanas con signos de vitalidad presentes.
- **Malformación Congénita:** Toda alteración morfológica externa o clínicamente diagnosticable con un grado de certeza aceptable en los primeros tres días de haberse producido el parto o la cesárea en todo RN.
- **Malformación mayor:** Anomalía estructural que por las consecuencias fisiológicas o estructurales compromete la vida del individuo.
- **Malformación menor:** Anomalía estructural que no causa consecuencias fisiológicas ni estéticas en el RNV, en este acápite se incluyen: Nevo único no situado en región craneofacial, hernia inguinal, hernia umbilical, clítoris prominente, criptorquidia, micropene, sindactilia parcial, clinodactilia, camptodactilia, hipoplasia ungueal, genu valgum, genu varum, pliegue palmar único, subluxación de cadera, pie varo congénito, pie valgo congénito, pie cavo congénito. (*ICBDSR definitions of reported malformations, Guidelines for reporting multiple congenital anomalies, Manual RYVEMCE*)
- **Hendidura:** Malformación congénita caracterizada por un defecto de cierre entre estructuras vecinas (anatómica, embriológica y fisiológicamente relacionadas).
- **Labio hendido con o sin paladar hendido (LH+/-PH) aislado:** Malformación congénita caracterizada por una hendidura parcial o completa del labio superior con o sin hendidura del puente alveolar o el paladar duro, en situación lateral al filtrum, que se presenta como única anomalía en el RNV.
- **Factor de riesgo:** Circunstancia o situación genética o ambiental (biológica, física o química) que aumenta las probabilidades en un individuo de padecer una enfermedad.

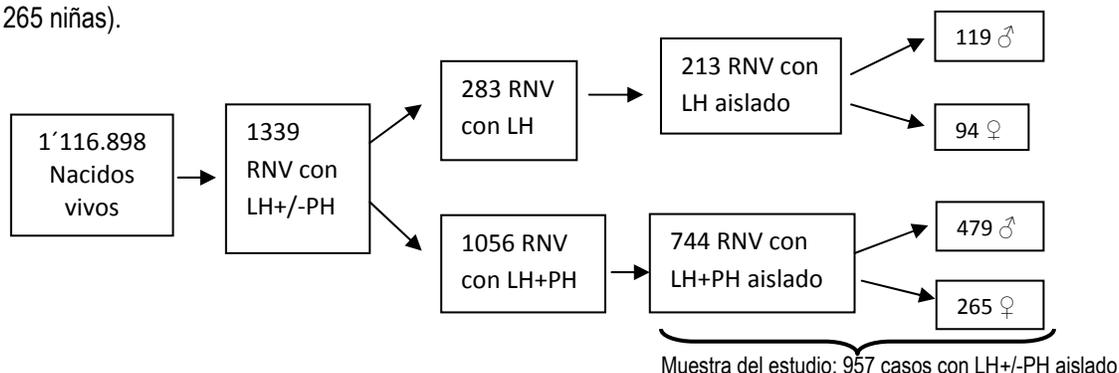
4.3 **MÉTODO.** Se revisaron las fichas técnicas de recolección de datos de recién nacidos del RYVEMCE con el código 7491 o 7492 en el recuadro destinado al diagnóstico y sus respectivos controles (los códigos corresponden a LH y LH+PH respectivamente en el manual operacional de este registro (Mutchinick OM., et al, 2005). Se recolectó la información de cada ficha incluyendo datos epidemiológicos, antropométricos, características reproductivas de los progenitores, antecedentes familiares y antecedentes de exposición a teratógenos. (ver operacionalización de variables)

4.4 **SELECCIÓN DE MUESTRA.** Se emplearon los datos colectados en la base estadística del RYVEMCE durante el periodo comprendido entre enero de 1978 a diciembre de 2009.

4.4.1 **SELECCIÓN DE CASOS.** Durante este periodo se contó con los datos de 46 hospitales mexicanos, con un total de 1'116.898 nacidos vivos, de los cuales 571.134 correspondieron al sexo masculino, 545.578 al sexo femenino y 186 fueron intersexo. El total de recién nacidos malformados fue de 21174, de ellos 1339 RNV tuvieron el diagnóstico de LH+/-PH, de los cuales 805 eran del sexo masculino, 525 del sexo

femenino y 9 intersexo. De estos 1339 RNV con LH+/- PH 283 tuvieron labio hendido (LH) (código 7491), con LH+PH (código 7492) fueron 1056 casos.

De los **1339** RNV con LH+/-PH descritos, **957** estaban registrados como malformación única o asociado a MC menores (ver definiciones operacionales), los cuales corresponderán a la muestra del estudio, de ellos **213** tenían el diagnóstico de LH (119 niños y 94 niñas) y **744** el diagnóstico de LH+PH (479 niños y 265 niñas).



**4.4.2 SELECCIÓN DE CONTROLES.** De acuerdo a la definición de control revisada previamente, se tomará un control por cada caso, el cual estará pareado por sexo, momento (hasta 72 horas del nacimiento del caso) y lugar de nacimiento (hospital). Se tuvieron 957 controles, de los cuales 213 son controles de RNV con LH (119 niños y 94 niñas) y 744 son controles de RNV con LH+PH (479 niños y 265 niñas).

## 4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 4.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- A. **CASOS.** Se incluirán todos aquellos RNV con LH+/-PH uni o bilateral que se reporten como única malformación (sexo masculino o femenino).
- B. **CONTROLES.** Todos aquellos RNV pareados por sexo, momento y lugar de nacimiento con cada caso, no malformados, no necesariamente sanos.

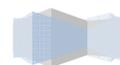
### 4.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

#### A. CASOS.

- Todos aquellos RNV con LH +/- PH que presenten otra(s) malformación(es) mayor(es)
- Todos aquellos RNV que presenten una o más malformaciones craneofaciales.
- Todos aquellos RNV con LH +/- PH en pacientes con intersexo.
- RNV con paladar hendido solo o RNV con labio y/o paladar hendido medial u oblicuo.

#### B. CONTROLES

- Aquellos RNV no pareados por sexo, momento o lugar de nacimiento con cada caso.



## 4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### 4.6.1 Variables epidemiológicas de LH+/-PH aislado

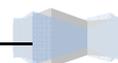
Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Categorización
Prevalencia al nacimiento de LH+/-PH	Número de RNV con LH+/-PH por cada 10.000 RNV registrados en el RYVEMCE (enero 1978-diciembre 2009)	Cuantitativa, continua	Tasa de prevalencia
Sexo	Condición anatómica y fisiológica que caracteriza la identidad sexual de cada recién nacido.	Cualitativa, binaria	- Masculino - Femenino
Lateralidad de la hendidura	Lugar que ocupa la hendidura en relación al filtrum.	Cualitativa, nominal.	-Unilateral <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izquierda</li> <li>• Derecha</li> </ul> -Bilateral
Tipo de la hendidura	Estructura(s) anatómica(s) afectadas por la hendidura	Cualitativa, ordinal	- Labio hendido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LH incompleto</li> <li>• LH completo</li> </ul> - Labio hendido y paladar hendido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LH incompleto con PH incompleto</li> <li>• LH completo con PH incompleto</li> <li>• LH incompleto con PH completo</li> <li>• LH completo con PH completo</li> </ul>
Nivel socioeconómico	Correlación obtenida mediante la escolaridad materna, paterna y la ocupación paterna.	Cualitativa, nominal.	1-1.99 2-3.99 4.5.99 6-7.99

### 4.6.2 Variables antropométricas de los casos

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Categorización
Peso	Fuerza con la que atrae la gravedad un cuerpo, de cada RNV.	Cuantitativa, continua	Gramos (g)
Talla	Longitud medida del vertex hasta la planta de los pies de cada RNV.	Cuantitativa, continua	Centímetros (cm)
Perímetro cefálico	Circunferencia que incluye el opistocranon (región occipital más prominente) a la glabella de cada RNV.	Cuantitativa, continua	Centímetros (cm)
Edad gestacional	Tiempo transcurrido entre la concepción y el momento del nacimiento.	Cuantitativa, continua	Semanas (SDG)

### 4.6.3 Variables reproductivas de los progenitores de los casos

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Categorización
Edad materna	Número de años cumplidos al momento de la concepción	Cuantitativa, discreta	Años
Edad paterna	Número de años cumplidos al momento de la concepción	Cuantitativa, discreta	Años
Orden de gestación	Lugar que ocupa el recién nacido en el número de embarazos de la madre.	Cualitativa, ordinal	-1er,2do,3er,4to, =o>5.
Numero de pérdidas gestacionales previas	Antecedente materno de abortos provocados y/o espontáneos previos al embarazo del caso.	Cuantitativa, discreta	-1,2,3 etc.
Cambio de paternidad	Antecedente materno de hijos con un padre distinto al del caso.	Cualitativa, binaria	-Si -No

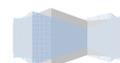


#### 4.6.4 Variables genéticas

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Categorización
Antecedentes familiares de malformaciones congénitas	Presencia de otro(s) miembro (s) en la familia con MC distintas de LH+/-PH.	Cualitativa, binaria	-Si • Familiar 1er grado • Familiar 2do grado • Familiar 3er grado -No
Antecedentes familiares LH+/-PH	Presencia de otro(s) miembro (s) en la familia con LH+/-PH.	Cualitativa, binaria	-Si • Familiar 1er grado • Familiar 2do grado • Familiar 3er grado -No
Consanguinidad	Presencia de algún grado de parentesco en los progenitores del RNV.	Variable binaria	cualitativa, -Si -No

#### 4.6.5 Variables ambientales

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Categorización
Trabajo de la madre	Ocupación anterior y actual de la madre (2 años antes, periodo periconcepcional y durante el embarazo)	Cualitativa nominal	-Desempleado -Hogar -Obrero agrícola, ganadero y afines. -Operador de maquinaria y afines -Empleado de servicios personales y afines. -Comerciante y afines -Personal administrativo y afines -Funcionario público superior y afines -Profesionales y técnicos afines
Trabajo del padre	Ocupación anterior y actual del padre (2 años antes y periodo periconcepcional)	Cualitativa nominal	-Desempleado -Hogar -Obrero agrícola, ganadero y afines. -Operador de maquinaria y afines -Empleado de servicios personales y afines. -Comerciante y afines -Personal administrativo y afines -Funcionario público superior y afines -Profesionales y técnicos afines
Enfermedades maternas agudas en el 1er trimestre	Diagnóstico de enfermedades de menos de 2 semanas de duración en el embarazo, como choque anafiláctico, virales como hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubeola, sarampión, etc. Infecciones de vías aéreas o digestivas de etiología bacteriana. Otras.	Cualitativa binaria	-Si -No
Enfermedades maternas crónicas en el 1er trimestre	Diagnóstico de enfermedades de más de 2 semanas de duración en el embarazo, como asma bronquial, Diabetes, Insuficiencia cardiaca crónica, Insuficiencia renal crónica, Cáncer, hipertensión arterial, distiroidismo. Infecciosas como: Sífilis, SIDA, Hepatitis B o C, etc. Otras.	Cualitativa binaria	-Si -No
Metrorragia en el 1er trimestre	Salida de sangre por el introito vaginal materno durante el embarazo no relacionada con el parto.	Cualitativa binaria	-Si -No



Exposición a teratógenos en el 1er trimestre	Presencia de factores ambientales físicos y/o químicos capaces de condicionar MC como: descarga eléctrica, Radiografías o tomografías, radioterapia, Hipertermia. O antibióticos, antieméticos, corticoides, antiepilépticos, alcohol, tabaco, drogas, etc. Otros	Cualitativa binaria	-Si -No
--	---	---------------------	------------

#### 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de las variables ya citadas se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas, en el caso de las variables cuantitativas continuas y discretas se utilizarán medidas de tendencia central y la t de student para comparar los promedios obtenidos. Para las variables cualitativas nominales se utilizarán medidas de tendencia central, para compararlas se utilizará la prueba de Chi cuadrada con intervalos de confianza al 95%. Para las variables independientes (consideradas como probables factores de riesgo) se realizará una comparación entre los datos obtenidos entre casos y controles, se calcularán la razón de momios (RM), con intervalos de confianza del 95%. En todas las pruebas se estableció un valor de significancia estadística del 0.05.

### 5.0 RESULTADOS

#### 5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LH+/-PH AISLADO EN LA MUESTRA DE RNV.

**5.1.1 Prevalencia al nacimiento.** De una población de 1'116.898 RNV registrados durante enero de 1978 a diciembre de 2009 se diagnosticaron 1339 casos de LH+/-PH, de los cuales 957 (71.47%) fueron **LH+/-PH aislado**, correspondiendo a una Prevalencia al Nacimiento (PN) de 8.57 por 10.000 RNV (IC 95%: 8.03-9.13). De estos casos la mayoría 744 (77.74%) fueron LH+PH aislado, mientras que el restante 213 (22.26%) fueron LH aislado, correspondiéndoles una PN de 1.90 y 6.65 por 10.000 RNV, respectivamente. La razón LH Vs LH+/-PH fue de 1:3.49. (Tabla 1)

En el periodo de tiempo citado se registraron 21.174 RNV malformados, de los cuales el LH+/-PH aislado representó el 4.52%, (PN: 452/10.000 RNV malformados), por separado el LH aislado correspondió al 1.01% y el LH+PH aislado al 3.51% de los RNV malformados. Estos datos son similares a reportes de la literatura ya comentados en la introducción, es importante recalcar que en esta comparación no se tomaron en cuenta las prevalencias reportadas en mortinatos.

**Tabla 1. Prevalencia al nacimiento por 10 000 RNV de LH+/-PH aislado**

	n	%	PN	IC 95%
LH	213	22.26	1.90	1.66-2.18
LH+PH	744	77.74	6.65	6.65-7.16
<b>TOTAL</b>	<b>957</b>	<b>100</b>	<b>8.57</b>	<b>8.03-9.13</b>

PN: Prevalencia al nacimiento

**5.1.2 Distribución por sexo.** Al analizar la PN por sexo se observó que de los 957 casos 598 (62.49%) correspondieron al sexo masculino y 379 (39.51%) al sexo femenino. Acorde a estos datos la PN por 10.000 RNV observada fue de 10.47 para el sexo masculino (IC95%: 9.65-11.34) y 6.95 para el femenino (IC95%:6.26-7.68), en

tanto que la razón de sexo obtenida fue de 1.58:1, esta cifra difiere de manera importante en de la razón de sexo de la población general que en el RYVEMCE corresponde a 1.05:1. Las frecuencias encontradas para cada sexo fueron similares a estudios en población sudamericana, europea y china. (Tabla 2)

**Tabla 2. Distribución por sexo de LH+/-PH aislado y comparación con otros estudios**

	Sexo	n	%	$\chi^2$ (p)	Razón de sexo	Población Sudamericana (Martelli-Junior H., et al 2007)	Población China (Wang W., et al, 2009)	Población Europea (De Wals P., et al 1985, Rodríguez C., et al 2009)
LH	Femenino	94	44.13	1.72 (0.19)	1.26:1	----	1.86:1	----
	Masculino	119	55.87					
	<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100.00</b>					
LH+PH	Femenino	265	35.62	51.61(0.000001)	1.81:1	----	2.88:1	----
	Masculino	479	64.38					
	<b>Total</b>	<b>744</b>	<b>100.00</b>					
TOTAL	Femenino	379	39.51	39.16(0.000001)	1.58:1	1.3:1	2.49:1	1.6-1.76:1
	Masculino	598	62.49					
	<b>Total</b>	<b>957</b>	<b>100.00</b>					

La razón de momios para LH+/-PH al pertenecer al sexo masculino es de RM:1.51 (IC95%:1.32-1.72).

**5.1.3 Distribución por lateralidad.** En el análisis de esta variable se tuvieron 38 casos (3.77%) sin lateralidad especificada, en los restantes 919 casos se observó que la unilateralidad de la hendidura fue la más frecuente (73.66%), tanto en LH como en LH+PH (tabla 3), acorde con lo reportado en la literatura al analizar las frecuencias de lateralidad izquierda y derecha se observó que las hendiduras izquierdas se presentaron con mayor frecuencia que las derechas (56.72% Vs 43.28%, respectivamente). (Tabla 4)

**Tabla 3. Distribución por lateralidad de LH+/-PH aislado**

Sexo	LH				LH+PH				LH+/-PH				
	F	M	Total	%	F	M	Total	%	F	M	Total	%	
Lateralidad	N	n	N	%	n	N	n	%	n	n	n	%	
Unilaterales	82	110	192	89.13	95.62	176	309	69.56	67.32	258	419	74.78	72.99
Bilaterales	10	5	15	10.87	4.38	77	150	30.44	32.68	87	155	25.22	27.01
Total	92	115	207	100	100	253	459	100	100	345	574	100	100
(*) N/E	3	3				12	20			15	23		

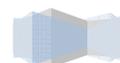
F: Femenino, M: Masculino, N/E: Lateralidad no especificada (\*):Excluidos.

Las hendiduras bilaterales representaron 1/4 de la muestra, de estas fueron menos frecuentes las asimétricas (tabla 3). Al analizar por separado LH y LH+PH llamó la atención que la afección unilateral en mucho más frecuente en LH (92.75%) que en LH+/-PH (68.12%) (Tabla 3), obteniéndose una diferencia significativa ( $\chi^2$ :48.91, p:0.000001).

**Tabla 4. Distribución de LH+/-PH aislado por lateralidad derecha o izquierda**

Lateralidad	LH				LH+PH				LH+/-PH									
	F	%	M	%	Total	%	F	%	M	%	Total	%						
Derecha	40	48.78	43	39.09	83	43	74	42	136	44.01	210	43.3	114	44.18	179	42.7	293	43.28
Izquierda	42	51.22	67	60.9	109	57	102	58	173	55.99	275	56.7	144	55.82	240	57.3	384	56.72
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>110</b>	<b>100</b>	<b>192</b>	<b>100</b>	<b>176</b>	<b>100</b>	<b>309</b>	<b>100</b>	<b>485</b>	<b>100</b>	<b>258</b>	<b>100</b>	<b>419</b>	<b>100</b>	<b>677</b>	<b>100</b>

F: Femenino, M: Masculino.



**5.1.4 Distribución por tipo de LH+/-PH aislado.** Los tipos de hendiduras labiopalatinas se establecieron en relación al compromiso estructural según la clasificación de Kilner<sup>(21)</sup>, por lo que en el análisis de esta variable el LH y LH+PH se describen por separado.

**5.1.4.1 Tipo de LH aislado.** De los 213 casos un total de 14 (6.57%) de ellos no tenían el tipo de LH especificado, en los restantes 199 se observó que la forma incompleta (hendidura que no penetra la nariz) fue la más frecuente con 132 casos (66.33%), seguida en frecuencia por el LH completo con 67 casos (33.66%). (Tabla 5)

**Tabla 5. Distribución por tipo de LH aislado, de acuerdo a la clasificación de Kilner<sup>(21)</sup>**

Tipo	N	%
LH Incompleto	132	66.33
LH Completo	67	33.67
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>100</b>
N/E	14	

N/E: No especificado

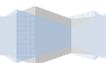
Al analizar esta el tipo de LH por la **lateralidad de la hendidura** se excluyeron además a aquellos que no tenían lateralidad especificada (6 casos, 3.01%) y en los 190 restantes se observó que las hendiduras labiales incompletas se presentaron con mayor frecuencia con lateralidad izquierda correspondiendo al 57.93% (73 casos), seguida por la lateralidad derecha con 46 casos (36.51%) y por último 7 casos con afección bilateral (5.56%), mientras que en el LH completo no se observó DES en la distribución de la lateralidad de la hendidura. (Tabla 6)

**Tabla 6. Distribución por tipo y lateralidad de LH aislado**

Lateralidad/ Tipo	Izquierda	%	Derecha	%	Bilateral	%	TOTAL	(*) lat N/E
LH Incompleto	73	57.93	46	36.51	7	5.56	<b>126</b>	6
LH Completo	28	43.75	31	48.43	5	7.82	<b>64</b>	3
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>53.16</b>	<b>77</b>	<b>40.52</b>	<b>12</b>	<b>6.32</b>	<b>190</b>	<b>9</b>
(*)Tipo N/E	6		7		4		<b>17</b>	26

N/E: lateralidad no especificada

**5.1.4.2 Tipo de LH+PH aislado.** De la muestra estudiada 54 casos (7.26%) no tenían el tipo de hendidura especificada, los restantes 690 casos mostraron una mayor frecuencia del tipo "LH completo con PH completo" correspondiendo a 191 casos (27.69%) (tabla 7), seguido por "LH incompleto con hendidura en paladar óseo de extensión variable" y "LH completo con hendidura en paladar blando y óseo de extensión variable" cada uno con 132 casos (19.13%) y LH completo con hendidura en paladar óseo de extensión variable con 129 casos (18.69%). (tabla 7) Para realizar un análisis más detallado de esta variable se agruparon las siguientes características: La primera en relación al PH en presencia de **LH completo o incompleto**, siendo más frecuente el LH completo (68.99%) (tabla 7), otra característica analizada fue el **compromiso estructural del paladar** (hendidura en paladar óseo, blando o ambos), se observó que la afección del paladar óseo se presentó en 456 casos (66.09%), las hendiduras que comprometían tanto paladar blando como paladar óseo se observaron en 136 casos (19.71%), siendo la estructura palatina más frecuentemente afectada la ósea (Tabla 7).

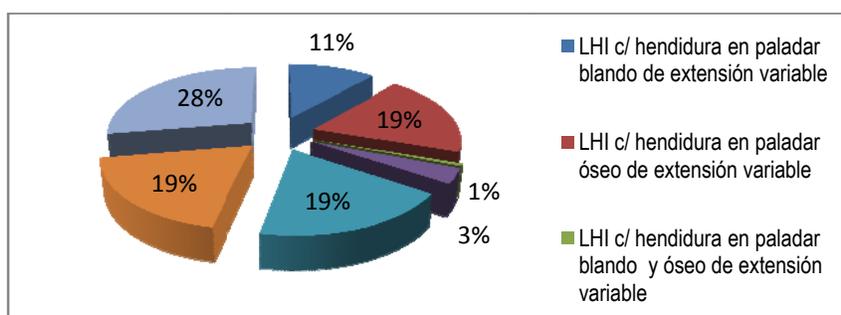


**Tabla 7. Distribución por tipo de LH+PH aislado, de acuerdo a la clasificación de Kilner <sup>(21)</sup>**

Tipo	N	%	%
LHI c/ hendidura en paladar blando de extensión variable	78	11.30	} 31.01
LHI c/ hendidura en paladar óseo de extensión variable	132	<b>19.13</b>	
LHI c/ hendidura en paladar blando y óseo de extensión variable	4	0.58	
LHC c/ hendidura en paladar blando de extensión variable	24	3.48	} <b>68.99</b>
LHC c/ hendidura en paladar óseo de extensión variable	129	<b>18.69</b>	
LHC c/ hendidura en paladar blando y óseo de extensión variable	132	<b>19.13</b>	
LHC c/ PH completo	191	<b>27.69</b>	
<b>Total</b>	<b>690</b>	<b>100</b>	
*N/E	54		

(\*) Excluido. N/E: No especificado, LHI: Labio hendidó incompleto, LHC: labio hendidó completo, PH: Paladar hendidó

**Gráfico 7. Distribución por tipo de LH+PH aislado, de acuerdo a la clasificación de Kilner <sup>(21)</sup>**



Por último se analizó la **lateralidad por tipo de hendidura**, se excluyeron además 14 casos (2.03%) por no tener una lateralidad especificada, con los 676 casos restantes, al igual que lo descrito en el acápite previo, se observó una mayor frecuencia de hendiduras izquierdas (39.50%) (Tabla 8). Sin embargo al analizar esta característica por separado en cada tipo de hendidura, llamó la atención que en los casos con hendiduras palatinas con LHC que involucraban solamente “paladar óseo” la distribución por lateralidad no mostró diferencias significativas entre izquierdas, derechas y bilaterales (correspondiendo cada una a aproximadamente 1/3 de los casos), en comparación con las hendiduras en paladar blando donde las hendiduras izquierdas representaron > 50% de los casos. (Tabla 8)

**Tabla 8. Distribución por tipo y lateralidad de LH+/-PH aislado**

Tipo/Lateralidad	Izq.	%	Der.	%	Bilat	%	TOTAL	*N/E
• LH Incompleto c/ hendidura en paladar blando de extensión variable	42	55.26	20	26.31	14	18.43	<b>76</b>	2
• LH Incompleto c/ hendidura en paladar óseo de extensión variable	53	40.15	40	30.30	39	29.54	<b>132</b>	0
• LH Incompleto c/ hendidura en paladar óseo y blando de extensión variable	3	75.00	1	25.00	0	0.00	<b>4</b>	0
• LH Completo c/ hendidura en paladar blando de extensión variable	16	66.70	4	16.65	4	16.65	<b>24</b>	0
• LH Completo c/ hendidura en paladar óseo de extensión variable	40	32.00	42	33.60	43	34.40	<b>125</b>	4
• LH Completo c/ hendidura en paladar óseo y blando de extensión variable	54	41.86	39	30.23	36	27.91	<b>129</b>	3
• LH completo con paladar hendidó completo	58	31.18	51	27.42	75	40.32	<b>186</b>	5
• <b>Total</b>	<b>267</b>	<b>39.50</b>	<b>198</b>	<b>29.29</b>	<b>211</b>	<b>31.21</b>	<b>676</b>	<b>14</b>
• N/E	8		12		16		54	

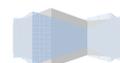
Izq: Izquierda, Der: Derecha, Bilat: Bilateral, HI: Labio hendidó incompleto, LHC: labio hendidó completo, PH: Paladar hendidó. (\*)excluidos: N/E: No especificado, LM: Línea media.

**5.1.5 Prevalencia de LH+/-PH aislado por año.** La PN más alta se registró en el año **1986** con 12/10.000 RNV, seguida por el año **1979** con una PN 11.21/10.000 RNV y **2001** con 10.85/10.000 RNV en tanto que las tasas más bajas se registraron en los años 2000, 1981 y 2007 (4.89, 5.61 y 5.62 /10.000, respectivamente) (tabla 9). Tomando en cuenta solo los casos con LH aislado la PN más alta se observó en los años **1980** (4.32/10.000 RNV), **1978** (3.45/10.000 RNV) y **2004** (3.09/10.000 RNV), las más bajas se observaron en los años 2001, 1996 y 2000 (0.39 ,0.77 y 0.87/10.000 RNV, respectivamente). (tabla 9). Para LH+PH aislado las tasas más elevadas se observaron en el año **2001** (9.30/10.000 RNV), **1986** (9.12/10.000 RNV) y **2002** (8.80/10.000 RNV) mientras que las más bajas estuvieron en los años **1997**, **2007 y 1980** (4.06, 4.37, 4.56/10.000 RNV, respectivamente) (tabla 9).

**Tabla 9. Prevalencia al Nacimiento de LH+/-PH por año (x 10 000 RNV)**

Año	LH			LH+PH			Total		
	N	PN	IC 95%	N	PN	IC 95%	N	PN	IC 95%
1978	3	<b>3.45</b>	0.71-10.72	5	5.75	1.86-13.44	8	9.19	3.97018.10
1979	9	2.46	11.26-4.67	32	8.75	5.99-12.35	41	<b>11.21</b>	8.04-15.21
1980	18	<b>4.32</b>	2.55-6.82	19	4.56	2.81-8.05	37	8.87	6.23-12.23
1981	3	0.88	0.18-2.55	16	4.72	2.70-7.67	19	5.61	3.38-8.76
1982	7	2.07	0.83-4.26	24	7.10	4.5-10.56	31	9.17	6.23-13.01
1983	11	2.95	1.47-5.25	24	6.43	4.12-9.57	35	9.38	6.53-13.05
1984	9	2.74	1.25-5.20	23	7.00	4.43-10.50	32	9.74	6.64-13.75
1985	4	1.69	0.46-4.34	12	5.09	2.63-8.89	16	6.79	3.88-11.02
1986	7	2.90	1.16-5.98	22	<b>9.12</b>	5.72-13.81	29	<b>12.00</b>	8.05-17.27
1987	5	1.25	0.40-2.91	20	5.00	3.05-7.72	25	6.25	4.05-9.23
1988	6	1.49	0.54-3.24	31	7.71	5.24-10.95	37	9.20	6.48-12.68
1989	<b>11</b>	2.45	1.22-4.38	30	6.69	4.51-9.55	41	9.14	6.56-12.40
1990	14	2.89	1.58-5.53	32	6.60	4.52-9.32	46	9.49	6.95-12.66
1991	8	1.41	0.45-3.27	29	5.10	3.42-7.33	37	6.51	4.59-8.98
1992	8	1.36	0.58-2.68	34	5.79	4.01-8.09	42	7.17	5.15-9.67
1993	10	1.80	0.86-3.31	44	7.94	5.77-10.65	54	9.74	7.32-12.71
1994	7	1.08	0.43-2.22	41	6.32	4.53-8.57	48	7.39	5.45-9.80
1995	8	1.68	0.72-3.33	39	8.21	5.84-11.23	47	9.89	7.27-13.16
1996	4	0.77	0.21-1.99	34	6.62	4.58-9.93	38	7.39	5.23-10.15
1997	7	1.89	0.76-3.90	15	4.06	2.27-6.69	22	5.95	3.73-9.01
1998	5	1.47	0.47-3.43	20	5.89	3.60-9.10	25	7.36	4.76-10.87
1999	7	2.14	0.86-4.41	23	7.03	4.46-10.55	30	9.17	6.19-13.09
2000	2	0.87	0.10-3.13	14	6.07	3.32-10.18	16	4.89	2.79-7.94
2001	<b>1</b>	0.39	0.01-2.16	27	<b>9.30</b>	5.96-13.84	28	<b>10.85</b>	7.21-15.68
2002	2	0.93	0.11-3.34	19	<b>8.80</b>	5.30-13.74	21	9.72	6.02-14.86
2003	6	2.00	0.73-4.36	23	8.01	5.13-11.92	29	10.19	6.76-14.30
2004	10	<b>3.09</b>	1.48-5.69	22	6.80	4.26-10.34	32	9.91	6.77-13.97
2005	6	2.06	0.75-4.48	19	6.87	4.20-10.67	25	8.93	5.83-13.09
2006	4	2.01	0.54-5.12	17	8.50	4.95-13.65	21	10.50	6.50-16.05
2007	2	1.25	0.15-4.51	7	4.37	1.75-9.00	9	5.62	2.57-10.67
2008	7	3.20	1.28-6.59	16	7.32	4.18-11.88	23	10.52	6.67-15.78
2009	2	1.51	0.18-5.46	11	8.32	4.15-14.89	13	9.84	5.24-16.82
Total	<b>213</b>	<b>2.04</b>	<b>1.78-2.32</b>	<b>744</b>	<b>6.98</b>	<b>6.50-7.49</b>	<b>957</b>	<b>9.02</b>	<b>8.47-9.60</b>

**5.1.6 Tendencia en el tiempo.** Al analizar la muestra por trienios móviles se observó una tendencia cambiante a través del tiempo en LH, LH+PH y LH+/-PH aislados. Los casos de LH aislado tuvieron el promedio móvil más bajo en el trienio comprendido entre 2000-2002 (0.73/10.000 RNV) y el más alto en el trienio 1978 a 1980 (3.41/10.000 RNV). (tabla 10 y

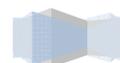
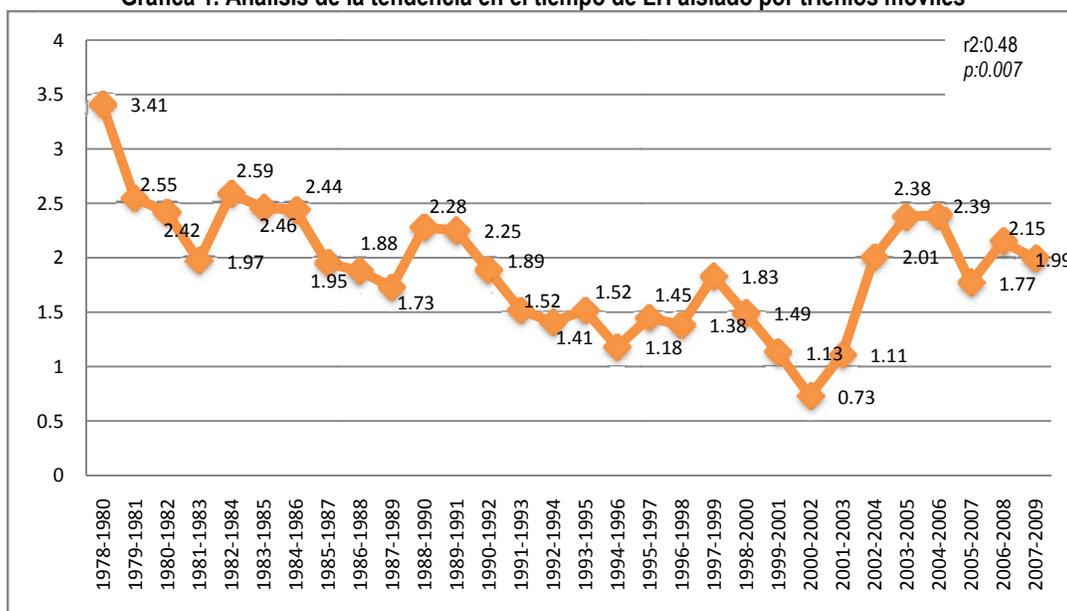


gráfica 1). En los casos de LH+PH aislado se observó el promedio móvil más alto en el trienio comprendido entre 2001 a 2003 (8.70/10.000 RNV) y la más baja entre 1980 a 1982 (5.46/1.0000 RNV) (tabla 10 y gráfica 2). En conjunto los casos de LH+/-PH aislado tuvieron el promedio móvil más bajo entre 1998-2000 con 7.14/10.000 RNV en comparación con 10.25/10.000 RNV (2001-2003), siendo esta última la PN más alta registrada en el RYVEMCE. (Gráfica 3)

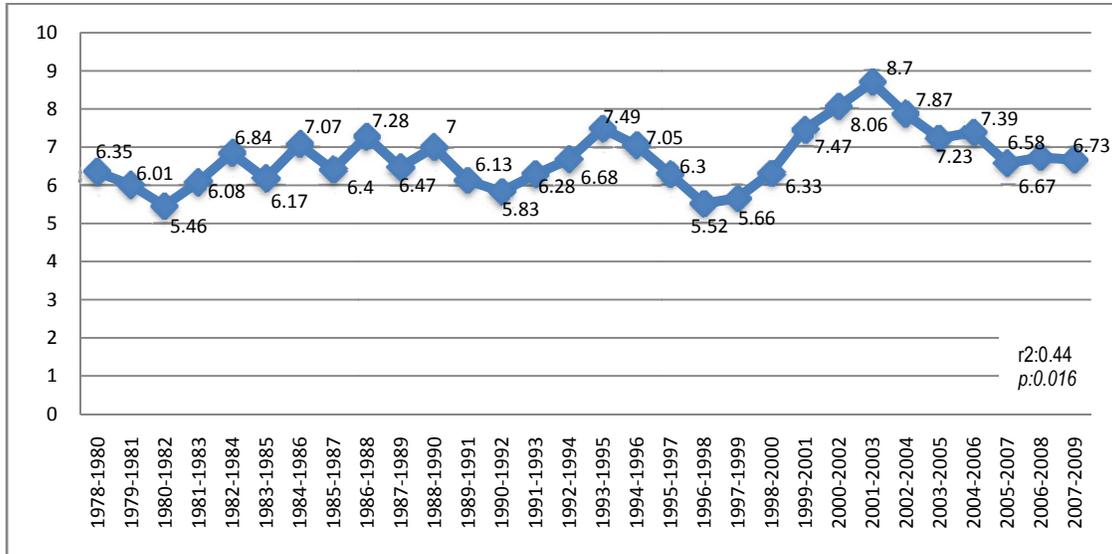
**Tabla 10. Promedios Móviles (por trienios) de la Prevalencia al Nacimiento de LH+/-PH aislado (x 10.000 RNV)**

Trienio	LH PN	LH+PH PN	Total PN	Trienio	LH PN	LH+PH PN	Total PN
1978-1980	3.41	6.35	9.76	1993-1995	1.52	7.49	9.01
1979-1981	2.55	6.01	8.56	1994-1996	1.18	7.05	8.22
1980-1982	2.42	5.46	7.88	1995-1997	1.45	6.30	7.74
1981-1983	1.97	6.08	8.05	1996-1998	1.38	5.52	6.90
1982-1984	2.59	6.84	9.43	1997-1999	1.83	5.66	7.49
1983-1985	2.46	6.17	8.64	1998-2000	1.49	6.33	7.14
1984-1986	2.44	7.07	9.51	1999-2001	1.13	7.47	8.30
1985-1987	1.95	6.40	8.35	2000-2002	0.73	8.06	8.49
1986-1988	1.88	7.28	9.15	2001-2003	1.11	8.70	10.25
1987-1989	1.73	6.47	8.20	2002-2004	2.01	7.87	9.94
1988-1990	2.28	7.00	9.28	2003-2005	2.38	7.23	9.68
1989-1991	2.25	6.13	8.38	2004-2006	2.39	7.39	9.78
1990-1992	1.89	5.83	7.72	2005-2007	1.77	6.58	8.35
1991-1993	1.52	6.28	7.81	2006-2008	2.15	6.73	8.88
1992-1994	1.41	6.68	8.10	2007-2009	1.99	6.67	8.66

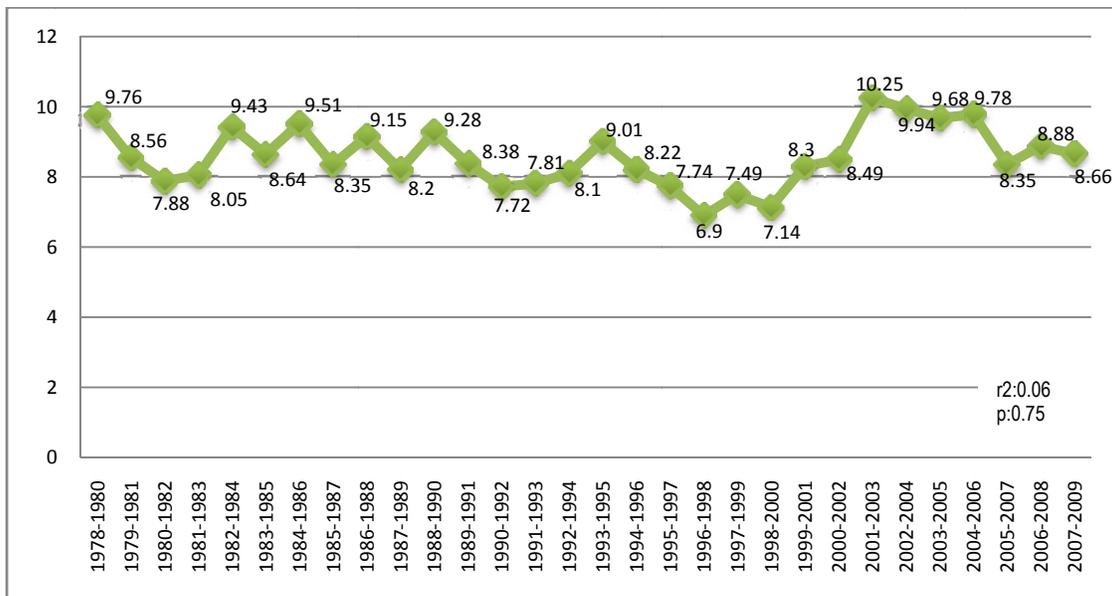
**Gráfica 1. Análisis de la tendencia en el tiempo de LH aislado por trienios móviles**



**Gráfica 2. Análisis de la tendencia en el tiempo de LH+PH aislado por trienios móviles**

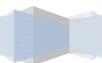


**Gráfica 3. Tendencia en el tiempo de LH+/-PH aislado por trienios móviles**



**5.1.7 Variación Regional.** Se agruparon cinco regiones del país en base a la ubicación geográfica de cada estado basados en los datos del Instituto Nacional de de Estadística y Geografía (INEGI. <http://www.inegi.org.mx/>), las cuales son Noroeste, Noreste, Centro, Centro Occidente y Sur – Sureste, se obtuvieron las prevalencias en base al número de RNV registrados en los hospitales participantes de cada región.

Al respecto, se observó que la región con mayor PN de LH+/-PH aislado fue la región Noroeste (tablas 10 y 11), con una PN: 9.86/10.000 RNV, sin embargo la distribución por región del país varía entre LH y LH+PH, por ejemplo la PN más alta en los casos con LH se registró en la región centro (2.06/10.000 RNV), mientras que la PN más alta en casos con LH+PH se observó en la región Sur- Sureste (8.05/10.000 RNV). (tabla 10 y 11).



**Tabla 10. Prevalencia al Nacimiento de LH y LH+PH aislado por región del país (x10.000RNV)**

Región	LH					LH+PH				
	n	%	RNV	PN	IC 95%	N	%	RNV	PN	IC 95%
Noroeste	5	2.35	25348	1.97	0.64-4.60	20	2.68	25348	7.89	4.82-12.18
Centro	96	45.07	466148	<b>2.06</b>	1.66-2.51	322	43.27	466148	6.91	5.96-7.96
Noreste	41	19.25	213528	1.92	1.37-2.60	115	15.46	213528	5.39	4.44-6.46
Sur – Sureste	35	16.43	201121	1.74	1.21-2.42	162	21.78	201121	<b>8.05</b>	6.86-9.39
Centro Occidente	36	16.92	210753	1.71	1.19-2.36	125	16.81	210753	5.93	4.94-7.01
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100</b>	<b>1116898</b>			<b>744</b>	<b>100</b>	<b>1116898</b>		

Sin embargo dado el hecho de tener solo 1 hospital (Baja California) participante al RYVEMCE en la región noroeste es probable que el resultado sea atribuible al tamaño de la muestra (tabla 10).

**Tabla 11. Distribución por orden de Frecuencia la PN de LH+/-PH aislado en varias ciudades del país (x 10.000 RNV)**

Región: ciudad	N	%	RNV	PN	IC95%
<b>Noroeste:</b>	<b>25</b>	<b>2.62</b>	<b>25348</b>	<b>9.86</b>	<b>6.38-14.55</b>
La Paz	25		25348	9.86	6.38-14.55
<b>Sureste:</b>	<b>197</b>	<b>20.58</b>	<b>201121</b>	<b>9.75</b>	<b>8.47-11.26</b>
Mérida	45		38375	11.73	8.55-15.68
Puebla	31		28586	10.84	7.36-15.38
Xalapa	86		91604	9.38	7.51-11.59
Oaxaca	31		35099	<b>8.83</b>	6.00-12.53
<b>Centro:</b>	<b>418</b>	<b>43.68</b>	<b>466148</b>	<b>8.96</b>	<b>8.13-9.86</b>
Pachuca	30		21116	14.20	9.97-20.27
Cuernavaca	40		40641	9.84	7.03-13.40
D.F	335		391215	8.56	7.67-9.53
<b>Centro occidente:</b>	<b>161</b>	<b>16.82</b>	<b>210753</b>	<b>7.64</b>	<b>6.50-8.91</b>
Zacatecas	52		57082	9.11	6.80-11.94
Guadalajara	90		121632	7.40	5.95-9.09
SLP	10		26685	3.75	1.79-6.89
<b>Noreste:</b>	<b>156</b>	<b>16.30</b>	<b>213528</b>	<b>7.31</b>	<b>6.20-8.55</b>
Ciudad Victoria	25		29598	8.78	5.74-12.87
Torreón	127		178539	7.62	6.39-9.01

**5.1.8 Altura a nivel del mar.** Los datos de altura sobre el nivel del mar se obtuvieron en relación a la ubicación geográfica del hospital donde se atendió el nacimiento (INEGI), el rango de altura sobre el nivel del mar fue de 10 a 2580 msnm, el cual fue estratificado en 6 grupos cada 500 msnm (anexo 2).

La PN más alta de LH+/-PH aislado se reportó en hospitales ubicados a menos de 499 msnm, la PN más baja se observó en los hospitales ubicados a más de 2500 msnm (tabla 12). Los casos de LH aislado fueron más frecuentes en hospitales situados entre 2000-2499 msnm y 1000-1499 msnm (tabla 12), ninguno de ellos mostró una asociación significativa (tabla 13)

**Tabla 12. Frecuencia y PN (x 10 000 RNV) de LH+/-PH por Altura sobre el nivel del mar**

Msnm	LH				LH+PH				Total				
	N	%	PN	IC95%	n	%	PN	IC95%	n	%	RNV	PN	IC 95%
<499	15	7.04	1.48	0.83-2.45	89	11.96	8.83	7.09-10.87	104	10.87	100778	10.32	8.43-12.50
500-999	0	0.00	0.00	0	0	0.00	0.00	0	0	0.00	0	0.00	0
1000-1499	63	29.58	2.03	1.56-2.61	195	26.21	6.30	5.45-7.25	258	26.96	309320	8.34	7.35-9.42

1500-1999	29	13.61	1.54	1.03-2.20	106	14.25	5.61	4.59-6.79	135	14.11	188770	7.15	5.99-8.46
2000-2499	106	49.77	2.07	1.69-2.50	351	47.17	6.85	6.15-7.61	457	47.75	511970	8.93	8.12-9.78
>2500	0	0.00	0.00	0	3	0.40	4.95	1.02-14.46	3	0.31	6060	4.95	1.02-14.46
<b>TOTAL</b>	<b>213</b>	<b>100</b>	<b>1.91</b>	<b>1.66-2.18</b>	<b>744</b>	<b>100</b>	<b>6.67</b>	<b>6.19-7.16</b>	<b>957</b>	<b>100</b>	<b>1116898</b>	<b>8.57</b>	<b>8.03-9.13</b>

msnm: metros sobre el nivel del mar.

**Tabla 13. Riesgo de LH+/-PH por altura sobre el nivel del mar**

Msnm	LH			LH+PH			LH+/-PH		
	RM	IC95%	$\chi^2$ (p)	RM	IC95%	$\chi^2$ (p)	RM	IC95%	$\chi^2$ (p)
<499	0.76	0.43-1.32	0.79 (0.37)	<b>1.37</b>	<b>1.09-1.72</b>	<b>7.48 (0.006)</b>	<b>1.23</b>	<b>0.99-1.51</b>	<b>3.74 (0.05)</b>
500-999	---	-----	-----	---	-----	-----	---	-----	-----
1000-1499	1.09	0.81-1.48	0.28(0.59)	0.93	0.78-1.09	0.75 (0.35)	0.96	0.83-1.11	0.22 (0.64)
1500-1999	0.77	0.51-1.16	1.41 (0.23)	0.94	0.77-1.17	0.19 (1.16)	<b>0.80</b>	<b>0.67-0.97</b>	<b>5.13 (0.03)</b>
2000-2499	1.17	0.88-1.54	1.16 (0.27)	1.05	0.91-1.22	0.48(0.48)	1.08	0.95-1.22	0.33 (0.35)
>2500	---	-----	-----	0.71	0.18-2.26	0.12 (0.36)	0.55	0.14-1.75	0.71 (0.39)

msnm: metros sobre el nivel del mar

El resto de niveles de altitud que fueron analizados no mostró asociaciones significativas a excepción de 1500 a 1999 msnm donde se observó una RM: 0.80 (IC95%:0.67-0.97, p:0.03), estimándose valores significativos como probable factor protector. En total fueron 9 hospitales participantes del RYVEMCE situados a este nivel de altitud, los cuales correspondieron a las ciudades de Guadalajara, Morelia y San Luis Potosí pertenecientes a la región centro occidente del país y Oaxaca de la región Sureste del país.

**5.1.9 Variación Estacional.** Se establecieron las estaciones del año de acuerdo al calendario nacional, se incluyen 3 meses por cada estación que van del día 21 del primer mes al día 20 del tercer mes. Se estimó la variación estacional en relación al momento aproximado de la concepción con base en la fecha de última menstruación materna. Para la comparación se utilizaron datos (Fecha de última menstruación materna) de todos los controles del RYVEMCE (1978-2009).

**Tabla 14. Frecuencia de LH y LH+PH por estación del año**

Estación	N	%	LH				LH+PH					
			PN (IC95%)	RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)	n	%	PN (IC95%)	RM	IC95%	$\chi^2$ (p)
Primavera	49	25.93	1.79 (1.33-2.37)	1.04	0.75-1.47	0.04(0.83)	142	22.26	5.19 (4.37-6.12)	0.85	0.70-1.04	0.06(0.12)
Verano	51	26.98	1.41 (1.01-1.92)	1.10	0.78-1.54	0.26(0.6)	149	23.35	5.13 (4.34-6.03)	0.91	0.75-1.09	0.89(0.17)
Otoño	52	27.51	1.94 (1.44-2.53)	1.14	0.81-1.58	0.50(0.47)	184	28.84	6.85 (5.89-7.91)	<b>1.21</b>	<b>1.02-1.45</b>	<b>4.61(0.03)</b>
Invierno	37	19.58	1.38 (0.97-1.90)	0.73	0.50-1.06	2.58(0.11)	163	25.55	6.09 (5.19-7.10)	1.03	0.85-1.24	0.07(0.39)
Subtotal	189	100					638	100				
N/E	24						106					
<b>Total</b>	<b>213</b>						<b>744</b>					

PN: Prevalencia al nacimiento. N/E: No especificado. **Primavera:** 21 de marzo a 20 de junio, **Verano:** 21 de junio a 20 de septiembre, **Otoño:** 21 de septiembre a 20 de diciembre, **Invierno:** 21 de diciembre a 20 de marzo.

Se observó una asociación significativa con la estación de otoño (21 de septiembre a 20 de diciembre) como probable factor de riesgo en periodo periconcepcional para LH+PH y LH+/-PH aislados ( $X^2$ :4.61 p: 0.03 y  $X^2$ : 5.06 p:0.02, respectivamente). (tablas 14 y 15). El resto de estaciones del año no mostró asociaciones significativas.

**Tabla 15. Frecuencia de LH+/-PH por estación del año**

LH+/-PH						
Estación	N	%	PN (IC95%)	RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)
Primavera	191	23.10	6.99 (6.03-8.05)	0.90	0.76-1.06	1.44(0.11)
Verano	200	24.18	6.89 (5.97-7.91)	0.95	0.80-1.12	0.29 (0.29)
Otoño	236	28.54	8.78 (7.70-9.98)	<b>1.19</b>	<b>1.02-1.40</b>	<b>5.06(0.02)</b>
Invierno	200	24.18	7.48 (6.48-8.59)	0.97	0.82-1.14	0.08(0.38)
Subtotal	827	100				
N/E	82					
<b>Total</b>	<b>957</b>					

PN: Prevalencia al nacimiento. N/E: No especificado. **Primavera:** 21 de marzo a 20 de junio, **Verano:** 21 de junio a 20 de septiembre, **Otoño:** 21 de septiembre a 20 de diciembre, **Invierno:** 21 de diciembre a 20 de marzo

**5.1.10 Nivel Socioeconómico en casos con LH+/-PH y sus controles.** El nivel socioeconómico (NSE) de los padres se estimó por la escolaridad materna, escolaridad paterna y trabajo paterno, no se tomó en cuenta el trabajo materno ya que más del 80% de las madres de los casos y los controles se dedicaban al hogar. De la muestra estudiada 17 casos (1.77%) y 11 controles (1.15%) no tenían estos datos consignados, en los restantes se observó que el NSE más frecuente en casos fue el correspondiente a 3-3.99 (34.25%), seguido por los niveles 4-4.99 y 2-2.99 (22.02% y 20.53%, respectivamente) (tabla 16). En sus controles se observó una distribución ordinal similar, sin embargo las frecuencias fueron distintas (38.05%, 24.73% y 14.16%, respectivamente) (tabla 16).

**Tabla 16. Distribución de Nivel Socioeconómico (SE) de los padres de casos con LH+/-PH y sus controles.**

Nivel SE	LH		LH+PH				Total					
	Casos	Cont.										
	n	%	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%
1-1.99	12	5.66	17	8.09	64	8.79	47	6.38	76	8.08	64	6.76
2-2.99	41	19.33	25	11.90	152	20.88	109	14.81	193	20.53	134	14.16
<b>3-3.99</b>	<b>76</b>	<b>35.85</b>	<b>80</b>	<b>38.09</b>	<b>246</b>	<b>33.79</b>	<b>280</b>	<b>36.25</b>	<b>322</b>	<b>34.25</b>	<b>360</b>	<b>38.05</b>
4-4.99	41	19.34	49	23.33	166	22.80	185	25.13	207	22.02	234	24.73
5-5.99	17	8.02	18	8.57	55	7.55	62	8.42	72	7.66	80	8.46
6-6.99	17	8.02	12	5.71	22	3.02	29	3.94	39	4.15	41	4.33
7-7.99	8	3.77	11	5.24	23	3.16	23	3.12	31	3.30	34	3.59
8-8.99	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.13	0	0.00	1	0.10
<b>Total</b>	<b>212</b>	<b>100</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>728</b>	<b>100</b>	<b>736</b>	<b>100</b>	<b>940</b>	<b>100</b>	<b>946</b>	<b>100</b>
N/E	1		3		16		8		17		11	

Al evaluar el nivel SE de la muestra en 4 categorías: “0-1.99”, “2-3.99”, “4-5.99” y “6-7.99” observamos que la más frecuente fue la primera con 54.79 y 52.22% (casos y controles) ninguna de estas categorías mostro diferencias estadísticamente significativas. (tablas 17 y 18)

**Tabla 17. Frecuencia de Nivel SE de los familias de casos con LH+/-PH aislado y sus controles.**

Nivel SE	LH				LH+PH				Total			
	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Cont.
	N	%	n	%	N	%	n	%	N	%	N	%
1-1.99	12	5.26	17	7.46	64	8.79	47	6.38	76	8.08	64	6.76
2-3.99	117	55.19	105	50.00	<b>398</b>	<b>53.43</b>	<b>389</b>	52.85	515	54.79	494	52.22
4-5.99	58	27.36	67	31.90	221	30.36	247	30.03	279	29.68	314	38.37
6-6.99	25	11.79	23	10.94	45	6.18	52	7.06	70	7.45	75	7.40

**Tabla 18. Riesgo de LH+/-PH aislado por Nivel SE de los padres de casos y controles.**

Nivel SE	LH				LH+PH				LH+/-PH			
	RM	IC (95%)	$\chi^2$	p	RM	IC (95%)	$\chi^2$	P	RM	IC (95%)	$\chi^2$	P
1-1.99	0.68	0.29-1.57	0.59	0.44	1.41	0.94-2.13	2.66	0.10	1.21	0.84-1.74	1.02	0.31
2-3.99	1.25	0.84-1.87	1.14	0.25	1.07	0.87-1.32	0.38	0.54	1.11	0.92-1.34	1.20	1.27
4-5.99	0.81	0.52-1.26	0.73	0.39	0.86	0.68-1.08	1.63	0.20	0.85	0.69-1.04	2.48	0.11
6-7.99	1.09	0.57-2.10	0.02	0.87	0.86	0.56-1.33	0.34	0.56	0.93	0.65-1.33	0.09	0.76

Al dividir la muestra en 2 categorías: “1-3.99” y “4-7.99” se estimó para la primera una RM: 1.18 con un IC 95%:0.98-0.42 ( $\chi^2$ :2.92, p:0.08), situándose en valores marginales como probable factor de riesgo, estos resultados con similares a los reportados en otros estudios que aluden al nivel SE bajo como factor de riesgo, ya que al dividir la muestra en subcategorías “1-2.99” y “3-7.99” se obtuvo para el primero una RM: 1.54 (IC95%:1.23-1.93)  $\chi^2$ :14.37, p:0.0001.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LH+/-PH AISLADO EN LA MUESTRA DE RNV.

**5.2.1 Peso.** Del total de 957 casos 4 (0.42%) no tenían el peso consignado en los restantes 953 casos el peso fue significativamente menor en comparación con sus controles, observando en casos con LH aislado una diferencia de 111.00 gramos (t:2.07, p:0.04) y en casos con LH+PH aislada una diferencia significativa de 166.00 gramos (t:-5.14, p:<0.0001). (tabla 19)

**5.2.2 Talla.** Excluyendo 12 (1.25%) casos en los que no se consignó este dato, la talla fue significativamente menor en relación con los controles con LH+PH (diferencia 0.82 cm) con una p: <0.02 (t:-2.30), mientras que para LH aislado no se encontraron diferencias significativas. (tabla 19)

**5.2.3. Perímetro Cefálico.** Este dato no estuvo consignado en 26 casos (2.72%), los restantes 931 casos no mostraron diferencias significativas con sus controles. (tabla 19)

**Tabla 19. Características antropométricas (Peso, talla y perímetro cefálico) de los casos y los controles del estudio.**

	PESO (g)				TALLA (cm)				PC (cm)			
	LH Casos	LH Cont.	LH+PH Casos	LH+PH Cont.	LH Casos	LH Cont.	LH+PH Casos	LH+PH Cont.	LH Casos	LH Cont.	LH+PH Casos	LH+PH Cont.
Media	3011.00	3122.00	2935.00	3101.00	49.26	49.20	48.55	49.37	33.47	32.99	32.95	32.78
Mediana	3000	3200	3000	3100	50.00	50.00	50.00	50.00	34.00	34.00	34.00	34.00
DE	521.80	577.00	667.00	568.50	4.54	7.96	6.92	6.81	5.19	6.72	6.135	7.12
p25	2700	2900	2600	2900	48.00	49.00	48.00	49.00	33.00	33.00	33.00	33.00
p75	3300	3500	3300	3400	51.00	52.00	51.00	51.00	35.00	35.00	35.00	35.00
Prueba T	2.07		-5.14		0.97		-2.30		0.48		0.84	
P	0.04		<0.0001		0.92		0.02		0.63		0.40	

PC: Perímetro cefálico. DE: Desvío estándar. Cont.: Controles. g: Gramos, cm: Centímetros

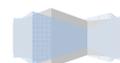
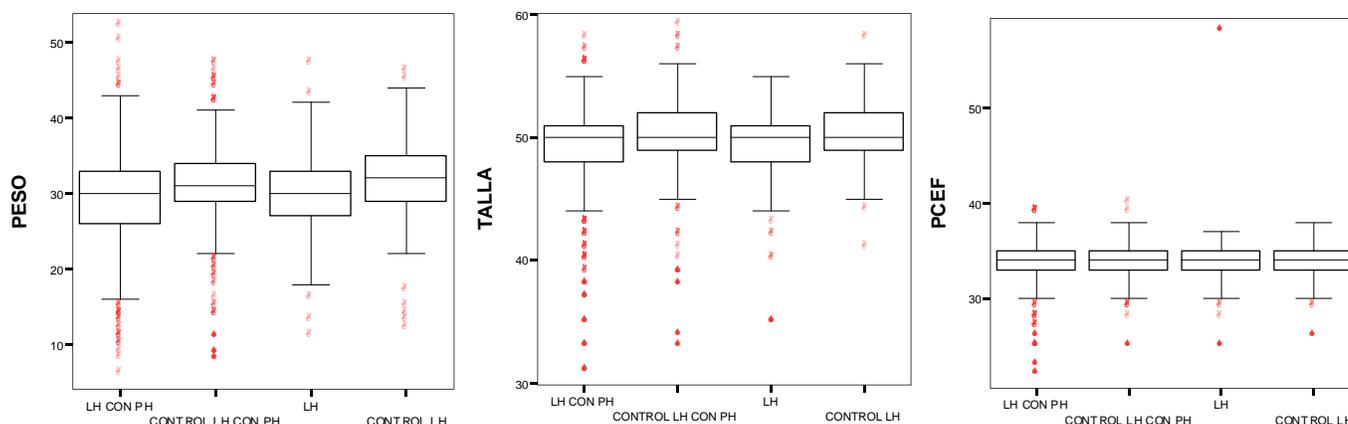
Tabla 20. Características antropométricas por sexo de casos y controles.

Sexo	LH		Casos		LH+PH		Casos	
	Casos F	Cont. M	Casos M	Cont. M	Casos F	Cont. M	Casos M	Cont. M
<b>Peso (g)</b>								
Media	2947.00	3087.00	3062.00	3202.00	2835.00	3080.00	2997.00	3131.00
Mediana	3000.00	3100.00	3100.00	3200.00	2900.00	3100.00	3000.00	3100.00
Desv. típ.	463.90	543.80	560.00	445.10	657.60	526.90	651.90	537.90
p25	2675.00	2800.00	2800.00	2975.00	2550.00	2850.00	2700.00	2900.00
p75	3225.00	3400.00	3300.00	3500.00	3200.00	3400.00	3400.00	3475.00
Prueba T	<b>-1.89</b>		<b>-2.12</b>		<b>-4.72</b>		<b>-3.46</b>	
P	<b>0.06</b>		<b>0.03</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>0.001</b>	
<b>Talla (cm)</b>								
Media	48.90	48.68	49.55	49.61	48.56	49.23	48.74	49.44
Mediana	49.00	50.00	51.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Desv. típ.	3.01	9.09	5.44	6.94	5.74	6.65	6.82	6.90
p25	47.00	49.00	49.00	49.00	48.00	49.00	48.00	49.00
p75	51.00	52.00	52.00	52.00	51.00	51.00	51.00	52.00
Prueba T	0.23		-0.08		-1.25		-1.57	
P	0.82		0.93		0.21		0.12	
<b>PC (cm)</b>								
Media	32.70	32.96	34.08	33.01	32.76	32.69	33.20	32.84
Mediana	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00	34.00
Desv. típ.	6.16	6.25	4.22	7.10	5.82	7.03	5.94	7.18
p25	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00
p75	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
Prueba T	-0.28		1.42		0.12		0.85	
P	0.78		0.16		0.90		0.39	

M: Mujeres, H: Hombres

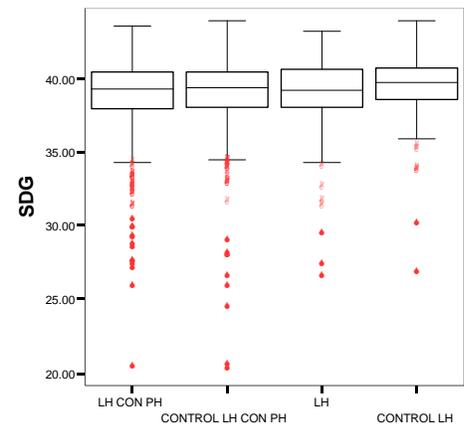
- Al analizar estas variables por separado para cada sexo se observó que el peso para LH aislado fue significativamente menor en casos masculinos (p:0.03), mientras que en el sexo femenino esta diferencia se situó en valores limítrofes (p:0.06), para LH+PH en ambos sexos se observaron diferencias significativas (p: <0.0001).
- Mientras que la talla y el PC no mostraron diferencias significativas para LH ni para LH+PH, (casos vs controles del mismo sexo). (tabla 20)

Gráfica 5. Distribución de características antropométricas de los casos y los controles del estudio.



**5.2.4 Edad Gestacional.** La edad gestacional se obtuvo mediante la correlación de peso, talla y PC con la fecha de última menstruación materna comparando los datos obtenidos con tablas de referencia basadas en el peso, la talla y el perímetro cefálico al nacimiento. En promedio la edad gestacional en casos con LH fue de 39 SDG, fue mayor en 0.3 SDG (3 días) en comparación con sus controles (38.7 SDG), la prueba T de student no mostró diferencias significativas (t: 6.71, p:0.5), para LH+PH la edad gestacional promedio en casos fue de 38.6 SDG versus 39.5 SDG de los controles, con una DES de 1 SDG (tabla 21)

**Gráfico 6. Distribución por Edad Gestacional**



**Tabla 21. Edad gestacional de casos con LH+/-PH y sus controles**

	LH		LH+PH	
	Casos SDG	Cont. SDG	Casos SDG	Cont. SDG
<b>Media</b>	39	38.7	38.6	39.5
<b>Mediana</b>	39.4	39.3	39.14	39.4
<b>DE</b>	2.43	2.38	3.12	1.97
<b>p25</b>	38.3	38.1	37.6	38.3
<b>p75</b>	40.3	40.3	40.4	40.5
<b>Prueba T</b>	6.71		-4.35	
<b>P</b>	0.5		<0.0001	

SDG: Semanas de gestación, cont: controles, DE: Desvío estándar

Al analizar la muestra por grupos etarios (<32 SDG, 33-34 SDG, 35-36 SDG, 37-38 SDG, 39-40 SDG y 41 SDG) se observó que la edad gestacional más frecuente fue el grupo comprendido entre 39 y 40 SDG con 393 (41.07%) casos y 455 (47.54%) controles, sin embargo estas cifras mostraron una diferencia significativa (t: 7.87, p: 0.005). (tabla 22).

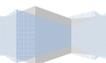
Los RNV entre 33-34 SDG fueron los menos frecuentes en los casos (31 correspondientes al 3.24%) y en los controles (8 correspondientes al 0.84%), con diferencia también significativa (t:12.66, p:0.0004). (tabla 22)

La distribución en cada grupo etario muestra diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (a excepción del grupo >41 SDG) observando una mayor frecuencia de casos con edades gestacionales menores (tabla 22), por ejemplo los RNV con menos de 32 SDG fueron 38 (3.97%) en los casos y 13 (1.36%) en los controles ( $\chi^2$ :11.60, p:0.0006).

**Tabla 22. Distribución de Casos y controles por edad gestacional**

SDG	Casos		Controles		$\chi^2$ (p)
	N	%	N	%	
<32	38	3.97	13	1.36	11.60 (0.0006)
33-34	31	<b>3.24</b>	8	<b>0.84</b>	12.66 (0.0004)
35-36	91	9.51	50	5.22	12.25 (0.001)
37-38	242	25.29	288	30.09	5.29 (0.02)
39-40	393	<b>41.07</b>	455	<b>47.54</b>	7.87 (0.005)
>41	162	16.93	143	14.94	1.26 (0.26)
<b>Total</b>	<b>957</b>		<b>957</b>		

SDG: Semanas de gestación, cont: controles, DE: Desvío estándar



Para reducir el sesgo por edad de gestación en relación a las características antropométricas se realizó un análisis controlado de estas variables por edad gestacional, se observó que estas (peso, la talla y PC) no difirieron de forma importante entre casos con LH y sus controles, a diferencia de los casos con LH+PH de los grupos 39-40 SDG y 41 o más SDG quienes mostraron diferencias estadísticamente significativas en el peso ( $p < 0.0001$  y  $p < 0.04$ , respectivamente). La talla también fue significativamente menor en el grupo de 39-40 SDG ( $p < 0.0001$ ), para la variable Perímetro cefálico no se encontraron variaciones importantes. (tabla 23)

**Tabla 23. Características antropométricas controladas por edad gestacional de casos con LH+/-PH y sus controles**

SDG		LH						LH+PH					
		PESO G	Casos TALLA Cm	PC Cm	PESO g	Cont. TALLA Cm	PC Cm	PESO G	Casos TALLA cm	PC Cm	PESO g	Cont. TALLA Cm	PC cm
<0= 32	<b>N</b>	<b>4</b>			<b>5</b>			<b>34</b>			<b>8</b>		
	<b>Media</b>	2125.00	45.00	32.00	2360.00	48.40	32.20	2690.32	47.84	33.19	2662.50	49.86	32.86
	<b>Mediana</b>	2200.00	45.00	32.00	2500.00	49.00	33.00	2900.00	49.00	34.00	3200.00	50.00	34.00
	<b>DE</b>	411.00	1.63	0.82	841.00	1.95	2.77	724.00	5.20	2.52	1166.00	3.44	2.34
	<b>P25</b>	1700.00	43.50	29.25	1500.00	47.00	29.50	2000.00	47.00	32.00	1450.00	48.00	30.00
	<b>p75</b>	2475.00	48.50	33.75	3150.00	49.50	34.50	3300.00	52.00	35.00	3575.00	52.00	34.00
	<b>t student</b>	1.65	1.31	1.93				0.85	-0.97	0.32			
	<b>P</b>	0.14	0.23	0.93				0.93	0.34	0.75			
33-34	<b>N</b>	<b>3</b>			<b>3</b>			<b>28</b>			<b>5</b>		
	<b>Media</b>	2400.00	46.00	33.00	3250.00	51.00	35.50	2752.94	48.82	33.88	3040.00	49.60	33.60
	<b>Mediana</b>	2600.00	46.00	34.00	3250.00	51.00	35.50	2900.00	49.00	34.00	3300.00	50.00	34.00
	<b>DE</b>	529.15	4.00	2.65	919.24	2.83	2.12	769.83	4.36	2.15	665.58	2.30	2.30
	<b>P25</b>	1800.00	42.00	30.00	2600.00	49.00	34.00	1900.00	44.50	32.00	2400.00	47.50	31.50
	<b>p75</b>	2800.00	50.00	35.00	3900.00	53.00	37.00	3250.00	52.50	35.50	3550.00	51.50	35.50
	<b>t student</b>	-0.14	-1.50	-1.10				-0.75	-0.38	0.26			
	<b>P</b>	0.27	0.23	0.35				0.46	0.71	0.80			
35-36	<b>N</b>	<b>15</b>			<b>17</b>			<b>76</b>			<b>45</b>		
	<b>Media</b>	2720.00	47.33	32.79	2900.00	49.75	33.75	2852.27	48.34	33.44	2923.80	48.81	32.86
	<b>Mediana</b>	2700.00	47.00	33.00	2900.00	50.00	34.00	2800.00	49.00	33.00	3000.00	49.00	33.00
	<b>DE</b>	538.78	4.32	1.72	437.52	2.05	1.16	635.93	3.95	2.23	540.28	2.25	1.35
	<b>P25</b>	2500.00	46.00	32.75	2475.00	50.00	33.00	2625.00	47.00	32.00	2300.00	47.00	32.00
	<b>p75</b>	3000.00	50.00	33.25	3200.00	50.75	34.00	3275.00	51.00	35.00	3300.00	50.00	34.00
	<b>t student</b>	-0.81	-1.48	-1.41				-0.44	-0.51	1.10			
	<b>P</b>	0.43	0.15	0.18				0.66	0.62	0.27			
37-38	<b>N</b>	<b>64</b>			<b>60</b>			<b>178</b>			<b>228</b>		
	<b>Media</b>	2897.22	49.19	33.72	2947.05	49.76	33.88	2902.27	48.86	33.69	2996.04	49.37	33.99
	<b>Mediana</b>	2800.00	49.00	34.00	2900.00	50.00	34.00	2900.00	50.00	34.00	2900.00	49.00	34.00
	<b>DE</b>	402.48	2.20	1.26	361.17	1.72	1.39	597.30	3.75	2.15	374.76	1.93	1.30
	<b>P25</b>	2700.00	48.00	33.00	2700.00	48.75	33.00	2700.00	48.00	33.00	2800.00	48.00	33.00
	<b>p75</b>	3100.00	51.00	34.00	3050.00	50.00	35.00	3200.00	51.00	35.00	3200.00	50.00	35.00
	<b>t student</b>	-0.54	-1.20	-0.49				-1.44	-1.31	-1.25			

	P	0.59	0.23	0.62				0.15	0.19	0.21			
39-40	N	102			104			291			351		
	Media	3096.34	50.04	34.59	3225.06	50.55	34.32	3014.36	49.74	34.08	3187.59	50.58	34.40
	Mediana	3150.00	51.00	35.00	3300.00	50.00	35.00	3050.00	50.00	34.00	3200.00	51.00	35.00
	DE	512.66	3.10	3.25	357.16	2.07	1.50	556.87	3.16	1.90	455.32	2.56	1.63
	P25	2900.00	49.00	34.00	3100.00	50.00	34.00	2700.00	48.00	33.00	3000.00	50.00	34.00
	p75	3400.00	52.00	35.25	3500.00	52.00	35.00	3300.00	52.00	35.00	3425.00	52.00	35.00
	t student	-1.97	-1.22	0.65				-3.61	-3.09	-1.89			
	P	0.51	0.22	0.52				<0.0001	<0.0001	0.60			
>0=41	N	25			22			137			121		
	Media	3100.00	49.69	34.00	3108.33	49.65	34.48	3055.71	49.68	34.39	3204.09	50.33	34.55
	Mediana	3100.00	50.00	34.00	3200.00	50.00	35.00	3050.00	50.00	35.00	3200.00	50.00	34.00
	DE	561.24	2.62	1.47	557.10	2.37	2.19	624.01	3.19	2.08	517.84	2.33	1.58
	P25	2800.00	48.00	33.00	2900.00	48.00	34.00	2700.00	48.00	33.00	2900.00	49.00	34.00
	p75	3300.00	51.00	35.00	3400.00	51.00	36.00	3400.00	51.50	35.00	3600.00	52.00	35.50
	t student	-0.05	0.05	-0.92				-2.08	-1.85	-0.66			
	P	0.96	0.96	0.36				0.04	0.07	0.51			

Cont.: Controles, SDG: Semanas de gestación, PC: Perímetro cefálico, DE: Desvío estándar

### 5.3 ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LH+/-PH AISLADO EN LA MUESTRA DE RNV.

#### 5.3.1 CARACTERÍSTICAS REPRODUCTIVAS DE LOS PROGENITORES DE LA MUESTRA DE RNV.

**5.3.1.1 Edad materna** Esta variable no estuvo consignada en 5 casos y 5 controles (0.52%), en los 952 casos y controles restantes la edad promedio en madres de niños(as) con LH+/-PH aislado fue de 24.68 +/- 5.99 años, en tanto que en madres de los controles fue de 24.07 +/- 5.85 años, no siendo esta diferencia significativa (t:1.42 p:0.41), al analizar por separado los casos y controles de LH aislado tampoco se encontraron diferencias significativas. Sin embargo para LH+PH observamos un promedio de edad materna mayor en casos (25.01 +/- 6.29 años) en comparación con madres de controles (24.25 +/- 5.97 años), estas cifras mostraron DES (t:2.42, p:0.02). (tabla 24)

**Tabla 24. Comparación de edad materna (años) al nacimiento de casos y controles**

	LH		LH+PH		Total	
	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Cont.
Media	24.35	23.89	25.01	24.25	24.68	24.07
Mediana	23.00	23.00	24	23.00	23.50	23.00
DE	6.25	5.74	6.29	5.97	5.99	5.85
p25	19	19.75	20	20	19.50	19.90
p75	28	28	29	28	28.50	28.00
t student	0.80		2.42		1.42	
P	0.42		0.02		0.41	

Estos datos podrían estar en relación a un probable efecto de edad materna avanzada como factor de riesgo de LH+/-PH aislado, por lo que se estratificó la muestra por quinquenios de edad materna para observar la frecuencia en casos y controles, se estimó una mayor frecuencia de madres del grupo etario comprendido entre 20 a 24 años tanto en los casos

(321 correspondientes al 33.72%) como en los controles (319 correspondientes al 33.51%), sin encontrarse diferencias significativas. (tabla 25)

**Tabla 25. Riesgo de LH+/-PH aislado por grupos etarios (quinquenios) maternos**

Grupo etario	LH						LH+PH							
	Casos N	%	Cont. N	%	RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)	Casos n	%	Cont. N	%	RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)
15-19	60	28.17	50	23.81	1.18	0.76-1.83	0.40 (0.55)	142	19.21	179	24.12	0.80	0.62-1.02	2.99 (0.08)
20-24	63	<b>29.58</b>	71	<b>33.81</b>	0.78	0.51-1.18	1.22(0.26)	258	<b>34.91</b>	248	<b>33.42</b>	1.05	0.84-1.30	0.18 (0.66)
25-29	55	25.82	57	27.14	0.93	0.60-1.46	0.03 (0.84)	160	21.65	174	23.45	0.93	0.73-1.19	0.25 (0.61)
30-34	16	7.51	20	9.52	0.88	0.43-1.78	0.04 (0.83)	105	14.21	93	12.53	1.12	0.82-1.52	0.49 (0.48)
35-39	17	7.98	9	4.28	<b>2.31</b>	<b>0.97-5.88</b>	<b>3.54 (0.06)</b>	60	8.12	42	5.66	1.21	0.79-1.86	0.71 (0.39)
40-44	2	0.94	2	9.52	0.98	0.07-8.83	0.24 (0.62)	12	2.02	5	0.67	<b>2.54</b>	<b>0.92-8.02</b>	<b>3.12 (0.07)</b>
45-55	0	0.00	1	0.47	0.00	0.00	0 (0.5)	2	1.62	1	0.13	2.00	0.16-118.2	0.00 (0.50)
<b>TOTAL</b>	213	100	210	100				739	100	742	100			
N/E	0	0	3	1.41				5	0.67	2	0.27			

Cont.: Controles, N/E: No especificado

El análisis por quinquenios de edad materna no mostró diferencias significativas para los grupos etarios descritos, a excepción del grupo 35-39 años para LH aislado y el grupo 40-44 años para LH+PH aislado en los que se obtuvieron valores marginales (p:0.06 y p: 0.07, respectivamente) como probables factores de riesgo. (tabla 25).

Para analizar las diferencias marginales obtenidas se dividió la muestra en 2 grupos: 15-29 años y 30-55 años, no se encontraron diferencias significativas para LH aislado, mientras que para LH+PH aislado las madres mayores de 30 años tienen una RM: 1.36 (IC95%:1.05-1.76, x<sup>2</sup>: 5.55, p:0.02). (tabla 26).

**Tabla 26. Riesgo de LH+/-PH aislado por grupos etarios maternos**

	Grupo etario	Casos		Cont.		RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)
		N	%	N	%			
LH	15-29	178	83.57	178	84.76			
	30=>55	35	16.43	32	15.24	1.09	0.63-1.91	0.04 (0.84)
	<b>Total</b>	<b>213</b>		<b>210</b>				
LH+PH	15-29	560	75.78	601	80.99			
	30=>45	179	24.22	141	19.01	<b>1.36</b>	<b>1.05-1.76</b>	<b>5.65 (0.02)</b>
	<b>Total</b>	<b>739</b>		<b>742</b>				
LH+/-PH	15-29	738	77.52	779	81.83			
	30=>45	214	22.48	173	18.17	<b>1.30</b>	<b>1.04-1.64</b>	<b>5.19 (0.02)</b>
	<b>Total</b>	<b>952</b>		<b>952</b>				

**Tabla 26. Riesgo de LH+PH aislado por en madres mayores de 30, 35 y 40 años**

	Grupo etario	Casos		Cont.		RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)
		N	%	N	%			
LH+PH	30=>45	179	24.22	141	19.01	1.36	1.05-1.76	5.65 (0.02)
	35=>45	79	10.69	50	6.74	1.65	1.13-2.45	6.78 (0.09)
	40=>45	19	2.60	8	1.07	2.40	0.99-6.37	3.75 (0.05)

**5.3.1.2 Edad paterna.** En el análisis de esta variable se excluyeron 47 casos (4.91%) y 36 controles (3.76%) por no estar consignado este dato. En la muestra restante la edad promedio en padres de niños(as) con LH+/-PH aislado fue de 27.39 +/-

7.80 años, en tanto que en padres de los controles fue de 27.19 +/- 6.91 años, no se obtuvieron DES (t:1.78, p:0.20), para LH y LH+PH por separado tampoco se encontraron diferencias significativas entre casos y controles (tabla 27).

**Tabla 27. Comparación de edad paterna (años) al nacimiento de casos y controles**

	LH		LH+PH		Total	
	Casos	Cont.	Casos	Cont.	Casos	Casos
Media	27.80	26.99	28.29	27.37	27.39	27.19
Mediana	26.00	26.00	27	26.00	26.50	26.00
DE	8.14	6.65	7.46	7.20	7.80	6.92
p25	22	22	23	22	22.5	22.00
p75	32	31	32.75	31	32.37	31
t student	1.15		2.42		1.78	
P	0.25		0.16		0.20	

Cont.: Controles, DE: Desvío estándar

Al estratificar la muestra por quinquenios de edad paterna se observó una mayor frecuencia de padres de casos y controles en el grupo comprendido entre 20 a 24 años (258 casos correspondientes al 32.04% y 248 controles correspondientes al 30.49%), las diferencias observadas no fueron significativas (tabla 28).

Para el quinquenio de edad paterna de 35 a 39 años se obtuvo una RM:1.53, IC95%:1.08-2.22 ( $\chi^2$ :5.79, p:0.02), en el resto de grupos etarios no se obtuvieron diferencias significativas. (tabla 28).

**Tabla 28. Riesgo de LH+/-PH aislado por grupos etarios (quinquenios) paternos**

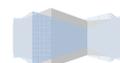
Grupo etario	LH						LH+PH							
	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	N	%				N	%	N	%			
15-19	20	9.76	19	9.22	1.07	0.55-2.09	0.004 (0.94)	51	7.23	70	9.79	0.74	0.50-1.07	2.46 (0.11)
20-24	58	<b>28.29</b>	66	<b>32.04</b>	0.86	0.55-1.32	0.37 (0.54)	200	<b>28.37</b>	218	<b>30.49</b>	0.90	0.72-1.14	0.70 (0.40)
25-29	56	27.32	56	27.18	1.02	0.66-1.60	0.00 (0.90)	194	27.52	203	28.39	0.95	0.75-1.20	0.11 (0.74)
30-34	46	22.44	38	18.45	1.28	0.78-2.09	0.85 (0.35)	128	18.16	128	17.90	1.03	0.78-1.33	0.03 (0.86)
<b>35-39</b>	13	5.7	16	7.77	0.68	0.30-1.49	0.74 (0.38)	82	11.63	54	7.55	<b>1.53</b>	<b>1.08-2.22</b>	<b>5.79 (0.02)</b>
40-44	4	1.95	6	2.91	0.67	0.14-2.87	0.08 (0.77)	31	4.39	23	3.22	1.30	0.77-2.22	0.86 (0.35)
45-55	8	3.90	5	2.43	1.65	0.47-6.51	0.35 (0.55)	19	2.69	19	2.66	1.06	0.53-2.14	0.00 (0.98)
<b>TOTAL</b>	205	100	206	100				705	100	715	100			
N/E	8	3.75	7	3.29				39	5.24	29	3.89			

Cont.: Controles, N/E: No especificado

Al dividir la muestra en 2 grupos de edad paterna: 15-29 años y 30-55 años, se observó una diferencia estadísticamente significativa con LH+PH y LH+/-PH aislado en los hijos (as) de padres mayores de 30 años ( $\chi^2$ : 4.62, p:0.03 y  $\chi^2$ :4.88, p:0.02, respectivamente). (tabla 29).

**Tabla 29. Riesgo de LH+/-PH aislado por grupos etarios paternos**

	Grupo etario (Años)	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
		N	%	N	%			
LH	15-29	134	65.36	141	68.45			
	30-55	71	34.63	65	31.55	1.15	0.75-1.77	0.31(0.57)
	Total	205	100	206	100			
LH+PH	15-29	445	63.12	491	68.67			
	30-55	260	36.88	224	31.33	<b>1.28</b>	<b>1.02-1.60</b>	<b>4.62 (0.03)</b>



	Total	705	100	715	100			
LH+/-PH	15-29	579	63.63	632	68.62			
	30-55	331	36.37	289	31.38	<b>1.25</b>	<b>1.02-1.52</b>	<b>4.88 (0.02)</b>
	Total	910	100	921	100			

**Tabla 29. Riesgo de LH+PH aislado por en padres mayores de 30, 35 y 40 años**

	Grupo etario (Años)	Casos		Cont.		RM	IC 95%	x <sup>2</sup> (p)
		N	%	N	%			
LH+PH	30=>45	260	36.88	224	31.33	<b>1.28</b>	<b>1.02-1.60</b>	<b>4.62 (0.03)</b>
	35=>45	132	18.72	96	13.43	<b>1.48</b>	<b>1.10-2.00</b>	<b>7.00 (0.08)</b>
	40=>45	50	7.09	42	5.87	<b>1.22</b>	<b>0.78-1.21</b>	<b>0.67 (0.40)</b>

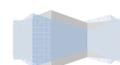
**5.3.1.3 Orden de Gestación.** El análisis de esta variable se basó en el lugar que ocupa el o la propósito en la hermandad, considerando todos los embarazos de la madre (hayan o no llegado a término) aún en distintos padres. Se excluyeron 9 casos (0.94%) y 5 controles (0.52%) por no tener este dato especificado, en la muestra restante se observó un rango de orden de gestación de 1 a 20 gestas.

Se observó una mayor frecuencia de madres primigestas tanto en casos como en los controles: Para LH aislado 88 casos (41.51%) y 97 controles (45.97%), para LH+PH aislado 268 casos (36.41%) y 306 controles (41.35%). Por separado LH y LH+PH no mostraron diferencias significativas entre casos y controles, sin embargo para LH+/-PH aislado se estimó una RM: 0.81, IC95%: 0.67-0.98 (x<sup>2</sup>:4.52, p:0.03) como probable factor protector de esta malformación. (tabla 30)

Llamó la atención que los casos con LH+PH aislado correspondientes a la 5ta o más gestas fueron 122 (16.58%) a diferencia de sus controles que fueron 64 (8.65%) estimándose una diferencia significativa (x<sup>2</sup>:20.34, p: 0.000001), con estas cifras se obtuvo una RM:2.09 (IC95%:1.50-2.94), el resto de órdenes de gestación no mostró asociaciones significativas, cifras similares se obtuvieron al analizar en conjunto LH+/-PH aislado. (tabla 30)

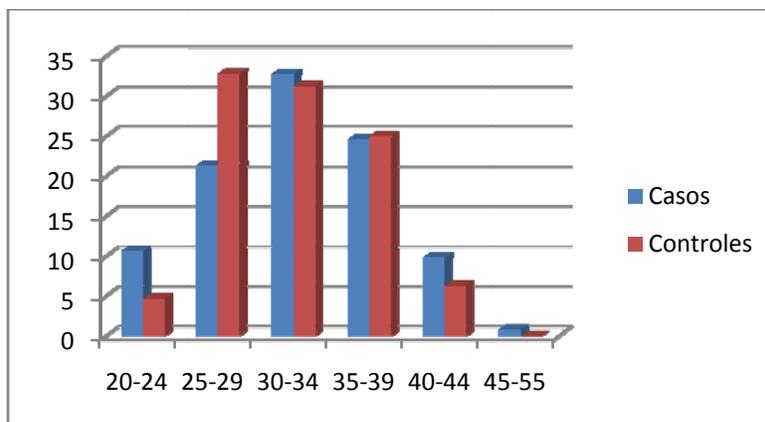
**Tabla 30. Riesgo de LH+/-PH aislado por orden de gestación**

Orden de gestación	Casos		Cont.		RM	IC 95%	x <sup>2</sup>	P
	n	%	n	%				
<b>LH</b>								
1	88	41.51	97	45.97	0.83	0.56-1.25	0.67	0.41
2	53	25.00	55	26.07	0.94	0.60 -1.50	0.01	0.88
3	28	13.21	28	13.27	0.99	0.54-1.81	0.01	0.90
4	19	8.96	13	6.16	1.49	0.68-3.39	0.82	0.36
=>5	24	11.32	18	8.53	1.37	0.69-2.76	0.63	0.42
Subtotal	212		211					
<b>LH+PH</b>								
1	268	36.41	306	41.35	0.81	0.65-1.01	3.58	0.06
2	169	22.96	183	24.73	0.91	0.71-1.16	0.54	0.46
3	116	15.76	124	16.76	0.93	0.69-1.24	0.20	0.65
4	61	8.29	63	8.51	0.97	0.67-1.42	0.003	0.95
=>5	122	16.58	64	8.65	<b>2.09</b>	<b>1.50-2.94</b>	<b>20.34</b>	<b>0.000001</b>
Subtotal	736		740					
<b>LH+/-PH</b>								
1	356	37.55	404	42.44	0.81	<b>0.67-0.98</b>	<b>4.52</b>	<b>0.03</b>
2	222	23.42	238	25.00	0.91	0.74-1.14	0.56	0.45
3	144	15.19	152	15.97	0.94	0.73-1.22	0.16	0.68
4	80	8.44	76	7.98	1.06	0.75-1.49	0.07	0.78
=>5	146	15.40	82	8.61	<b>1.93</b>	<b>1.44-2.61</b>	<b>20.08</b>	<b>0.000007</b>
<b>Total</b>	<b>948</b>	<b>100</b>	<b>952</b>	<b>100</b>				



Al respecto para averiguar si la diferencia encontrada en esta variable estuvo determinada por una mayor proporción de madres de edad materna avanzada se estratificó por quinquenios de edad materna, se observó una frecuencia mayor de casos en los quinquenios 20-24, 30-34, 35-39 y 40-44 (gráfica 4).

**Gráfica 4. Distribución por quinquenios de edad materna de casos y controles con 5 o más gestas**



Sin embargo ninguno de ellos mostró DES (tabla 31), al estratificar la muestra en 2 grupos de edad materna: 20-34 años y 35-55 años, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual apoya los resultados obtenidos sobre el orden de gestación y que no son atribuibles a un efecto de edad materna avanzada. (tabla 31)

**Tabla 31. Distribución por grupos de edad materna en casos y controles productos de 5ta o más gestas**

Quinquenio materno	Casos		Cont.		$\chi^2$	p	casos	Cont.	$\chi^2$	P
	N	%	N	%						
20-24	13	10.66	3	4.69	1.21	0.27	79(64.75%)	44(68.75%)	0.15	0.70
25-29	26	21.31	21	32.81	2.36	0.12				
30-34	40	32.79	20	31.25	0.002	0.96				
35-39	30	24.59	16	25.00	0.01	0.91				
40-44	12	9.84	4	6.25	0.31	0.58	43 (35.25%)	20(31.25%)	0.15	0.70
45-55	1	0.82	0	0.00						
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>64</b>	<b>100</b>						

Cont.: Controles

**5.3.1.4 Paridad.** En el análisis de esta variable se tomaron en cuenta todas las gestaciones que llegaron a término con recién nacidos(as) vivos(as) en las madres de casos y controles, basados en la presencia de hermanos(as) y/o medios(as) hermanos(as), la descripción de los resultados incluye madres primíparas (el propósito es el primer RNV) y múltiparas (2 o más RNV incluyendo el propósito). Se observaron 583 (60.92%) madres múltiparas de casos y 552 (57.68%) madres múltiparas en los controles, estas cifras no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2$ :1.99, p:0.16). (tabla 32)

**Tabla 32. Distribución por paridad en casos**

Paridad	Primíparas		Múltiparas							
	Casos		Cont.		Casos		Cont.		$\chi^2$	p
	N	%	N	%	N	%	n	%		
LH	93	43.66	94	44.13	120	56.34	119	55.87	0.00	1.00
LH+PH	281	37.77	311	41.80	463	62.23	433	58.20	2.36	0.12
<b>Total</b>	<b>374</b>	<b>39.08</b>	<b>405</b>	<b>42.32</b>	<b>583</b>	<b>60.92</b>	<b>552</b>	<b>57.68</b>	<b>1.99</b>	<b>0.16</b>

Cont.: Controles

Llamó la atención, que al igual que en el acápite anterior se observaron DES entre casos y controles con 5 o más gestaciones, estimándose un riesgo mayor de esta MC al existir 5 o más gestaciones previas, el riesgo obtenido demostró ser independiente de edad materna avanzada. (tabla 33 y 34)

**Tabla 33. Riesgo de LH+/-PH aislado por paridad**

Paridad	Casos		Cont.		RM	IC95%	x <sup>2</sup>	p
	N	%	n	%				
1	374	39.08	405	42.32	0.87	0.72-1.05	1.94	0.16
2	261	27.27	234	24.45	1.16	0.94-1.42	1.84	0.17
3	151	15.78	149	15.57	1.01	0.78-1.31	0	0.95
4	86	8.99	78	8.15	1.11	0.79-1.55	0.33	0.57
=>5	130	13.58	90	9.40	<b>1.51</b>	<b>1.13-2.04</b>	<b>7.81</b>	<b>0.005</b>
Total	957		957					

**Tabla 34. Distribución por grupos de edad materna en casos y controles productos de 5ta o más paras**

Quinquenio materno	Casos		Cont.		x <sup>2</sup>	p	Casos	Cont.	x <sup>2</sup>	p
	N	%	N	%						
20-24	11	10.28	4	5.80	0.58	69(64.48%)	46(66.77)	0.01	0.89	
25-29	25	23.36	22	31.88	1.15					
30-34	33	30.84	20	28.98	0.11					
35-39	26	24.30	18	26.09	0.007					
40-44	11	10.28	5	7.25	0.17	38 (35.52%)	23(33.23)	0.02	0.89	
45-55	1	0.93	0	0.00	---					
Total	107	100	69	100						

**5.3.1.4 Pérdidas fetales previas.** Se observó un rango de 1 a 5 pérdidas fetales previas (PFP). La frecuencia de PFP en las madres de casos con LH+/-PH fue 13.38% (128) y en madres de los controles fue de 10.97% (105), (tabla 35), esta diferencia no fue significativa (x<sup>2</sup>:2.36, p:0.12) (tabla 36). De acuerdo a los datos obtenidos una sola PFP fue la más frecuente en casos y controles (8.921% y 9.39%, respectivamente), el resto representó menos del 3 % (tabla 35).

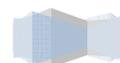
**Tabla 35. Frecuencia de pérdidas fetales previas en casos y controles**

PFP	LH		Cont.		LH+PH		Cont.	
	Casos		Cont.		Casos		Cont.	
	N	%	n	%	n	%	N	%
0	186	87.32	187	87.79	643	86.42	665	89.38
1	19	8.92	20	9.39	61	8.20	55	7.39
2	4	1.88	3	1.41	19	2.55	12	1.61
3	2	0.94	1	0.47	9	1.21	4	0.54
4	0	0.00	0	0.00	1	0.13	2	0.27
5	0	0.00	0	0.00	1	0.13	0	0.00
PF Pb	2	0.94	2	0.94	10	1.34	6	0.81
Total	213	100	213	100	744	100	744	100

PF Pb: Pérdidas fetales probables

**Tabla 36. Riesgo de LH+/-PH aislado en hijos (as) de madres con pérdidas fetales previas (PFP)**

PFP	Casos		Cont.		RM	IC95%	x <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%				
LH								
No	186	87.32	187	87.79				
Si	27	12.68	26	12.21	1.04	0.56-1.94	0.00	1.00
Total	213	100	213	100				
LH+PH								
No	643	86.42	665	89.38				
Si	101	13.58	79	10.62	1.32	0.95-1.83	2.78	0.09
Total	744	100	744	100				
LH+/-PH								
No	829	86.62	852	89.03				
Si	128	13.38	105	10.97	1.25	0.94-1.67	2.36	0.12
Total	957	100	957	100				



Al respecto los estudios realizados en otras poblaciones no han mostrado resultados distintos, con lo que podríamos considerar que los antecedentes de PFP ejercen ningún efecto sobre la frecuencia de casos con LH+/-PH aislado.

**5.3.1.5 Cambio de Paternidad.** El análisis de esta variable se basó en la presencia de 1 o más medios(as) hermanos(as) maternos en los casos y controles. Se excluyeron a las madres primíparas que correspondieron a 355 casos (37.09%) y 402 controles (42.01%). De la muestra estudiada 128 (21.26%) casos tenía el antecedente de cambio de paternidad, en controles esta cifra correspondió a 76 (13.69%) de ellos, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $\chi^2:10.87$ ,  $p:0.0009$ ), el mismo efecto se observó al analizar por separado LH+PH aislado, mientras que para LH aislado no se encontraron diferencias significativas. (tabla 37)

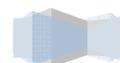
**Tabla 37. Riesgo de LH+/-PH aislado en hijos (as) con cambio de paternidad**

Cambio Paternidad	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$	P
	n	%	N	%				
<b>LH</b>								
No	99	78.57	102	84.30				
Si	27	21.43	19	15.70	1.46	0.73-2.97	0.98	0.32
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>121</b>	<b>100</b>				
<b>LH+PH</b>								
No	375	78.78	377	86.86				
Si	101	21.22	57	13.14	1.78	1.23-2.59	9.78	0.001
<b>Total</b>	<b>476</b>		<b>434</b>	<b>100</b>				
<b>LH+/-PH</b>								
No	474	78.74	479	86.31				
Si	128	21.26	76	13.69	1.70	1.23-2.35	10.87	0.0009
<b>Total</b>	<b>602</b>	<b>100</b>	<b>555</b>	<b>100</b>				

**5.3.1.6 Metrorragia en el 1er trimestre.** Se excluyeron 25 (2.61%) casos y 21 (2.20%) controles donde esta variable no estuvo especificado. Se observó que 69 (7.40%) de las madres de niños(as) con LH+/-PH aislado refirieron antecedentes de metrorragia en el 1er trimestre en comparación con 36 (3.85%) madres de los controles, para establecer la diferencia se aplicó la prueba  $\chi^2$  la cual fue significativa ( $\chi^2:10.48$ ,  $p:0.001$ ), el mismo efecto se observó para LH+PH aislado. (tabla 38)

**Tabla 38. Frecuencia de Metrorragia y riesgo de LH+/-PH aislado en 1er trimestre**

Metrorragia	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$	P
	N	%	n	%				
<b>LH</b>								
1er trim	20	9.39	11	5.26	1.86	0.82-4.42	2.06	0.15
No	193	90.61	198	94.74				
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>100</b>	<b>209</b>	<b>100</b>				
<b>LH+PH</b>								
1er trim	49	6.82	25	3.44	2.05	1.23-3.51	7.80	0.005
No	670	93.18	702	96.56				
<b>Total</b>	<b>719</b>	<b>100</b>	<b>727</b>	<b>100</b>				
<b>LH+/-PH</b>								
1er trim	69	7.40	36	3.85	1.99	1.30-3.11	10.48	0.001
No	863	92.60	900	96.15				
<b>TOTAL</b>	<b>932</b>	<b>100</b>	<b>936</b>	<b>100</b>				



### 5.3.2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS ASOCIADAS A RNV CON LH+/-PH AISLADO.

#### 5.3.2.1 Antecedentes de familiares con malformaciones congénitas.

De los 957 casos 136 (14.21%) tuvieron antecedentes familiares de MC (incluyendo LH+/-PH), en comparación con 36 (3.76%) controles, con una diferencia significativa ( $\chi^2:62.60$ ,  $p:0.000001$ ), (tabla 39).

Para evaluar estos resultados se analizó la variable por grado de parentesco incluyendo a los familiares de primer grado (padres y hermanos), de segundo grado (medios hermanos, tíos y abuelos) y de 3er grados (primos hermanos, medios tíos, tíos abuelos) observándose una asociación positiva con familiares de primer, segundo y tercer grado afectados por alguna MC, con una probabilidad conjunta de 3.24 veces más de tener LH+/-PH aislado el riesgo más alto se observó en casos con el antecedente de familiares de primer grado afectados. (tabla 39)

**Tabla 39. Frecuencia de familiares con MC y Riesgo de MC**

Grado de Parentesco	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	N	%			
<b>Familiares con otras MC</b>							
1er Grado	20	2.09	9	0.94	2.25	<b>0.97-5.63</b>	<b>3.50 (0.06)</b>
2do Grado	13	1.36	8	0.84	1.63	0.62-4.57	0.77 (0.38)
3er Grado	4	0.42	5	0.52	0.80	0.16-3.68	0.00 (1.00)
Subtotal	37 (3.87%)		25 (2.61%)		1.49	0.87-2.62	2.01 (0.15)
<b>Familiares con LH+/-PH</b>							
1er Grado	47	4.91	4	0.42	12.30	<b>4.47-47.17</b>	<b>35.53 (0.000001)</b>
2do Grado	22	2.30	3	0.31	7.48	<b>2.23-39.14</b>	<b>13.13 (0.0003)</b>
3er Grado	30	3.13	7	0.73	4.39	<b>1.87-11.89</b>	<b>13.33 (0.0003)</b>
Subtotal	99 (10.34%)		16 (1.67%)		6.77	<b>3.94-12.42</b>	<b>62.20 (0.000001)</b>
<b>Familiares con MC</b>							
1er Grado	67	7.00	13	1.36	5.46	<b>2.96-10.86</b>	<b>36.64 (0.000001)</b>
2do Grado	35	3.66	11	1.15	3.26	<b>1.61-7.16</b>	<b>11.78 (0.0006)</b>
3er Grado	34	3.55	12	1.25	2.90	<b>1.45-6.19</b>	<b>9.82 (0.001)</b>
Total	136		36		<b>4.24</b>	<b>2.87-6.37</b>	<b>62.60 (0.000001)</b>

Para entender mejor el efecto de los antecedentes familiares de MC se clasificó la muestra en dos grupos: Aquellos con antecedentes de otras MC distintas de LH+/-PH y aquellos con antecedentes familiares de LH+/-PH.

En el **primer grupo** los casos con uno o más **familiares con otra MC** fueron 99 (3.87%) en comparación con 25 controles (2.61%) ( $\chi^2:2.01$ ,  $p:0.15$ ), al analizar esta variable por el grado de parentesco se encontraron valores marginales ( $\chi^2:3.50$ ,  $p:0.06$ ) con el antecedente de familiares de primer grado con otra MC (distinta de LH+/-PH), estimando una RM: 2.25 (IC95%:0.97-2.62), el resto de grados de parentesco no mostro datos significativos. (tabla 39).

En el **segundo grupo** la frecuencia de **familiares con LH+/-PH** fue mayor en los casos (10.34%) en comparación con los controles (1.67%), al respecto se encontraron diferencias significativas en los grados de parentesco, que en conjunto permitieron estimar una  $p: 0.000001$  ( $\chi^2:62.20$ ), con estos datos se obtuvo una probabilidad 5.77 veces mayor de tener

LH+/-PH aislado con el antecedente de 1 familiar afectado (sin tomar en cuenta el grado de parentesco). Al analizar por separado cada grado de parentesco se observa una gradiente de primer a tercer grado con LH+/-PH aislado, observando el mayor riesgo con el antecedente de un familiar de 1er grado con LH+/-PH. (tabla 39).

### 5.3.2.1.1 Antecedentes de familiares con malformaciones congénitas y severidad de LH+/-PH aislado.

Se analizaron por separado las frecuencias de casos con LH aislado y sus controles con antecedentes familiares de MC y las frecuencias de los casos con LH+PH aislado y sus controles con antecedentes familiares de MC, ya que de acuerdo a varios autores se considera que LH y LH+PH son parte de un mismo espectro que varía en severidad, siendo el LH+PH el de mayor intensidad. De los casos con LH aislado 17 (7.98%) tenían antecedentes familiares de MC, que corresponde al 1.77% de toda la muestra (LH+/-PH aislado), mientras que de 744 casos con LH+PH aislado 82 (11.02%) tenían antecedentes familiares de MC, que corresponde al 8.57% de todos los casos. La probabilidad de tener un producto con LH+/-PH teniendo el antecedente de un familiar con **LH+PH es 28.80 veces mayor** en relación a la población general, mientras que teniendo el antecedente familiar de **LH** la probabilidad es **8.63 veces mayor**, que sugiere un mayor riesgo de recurrencia si existe el antecedente de que la MC fue más grave. (tabla 40).

**Tabla 40. Frecuencia y Riesgo de LH+/-PH aislado y antecedentes familiares de LH o LH+PH**

	Casos N	Cont. N	RM	IC95%	$\chi^2$ (p)
<b>LH</b>					
1er	7	1			
2do	6	0			
3er	4	1			
<b>Total</b>	<b>17 (1.77%)</b>	<b>2(0.21%)</b>	<b>8.63</b>	<b>2.04-77.21</b>	<b>10.42 (0.001)</b>
<b>LH+PH</b>					
1er	39	0			
2do	22	3			
3er	21	0			
<b>Total</b>	<b>82 (8.57%)</b>	<b>3(0.31%)</b>	<b>29.80</b>	<b>9.77-147.86</b>	<b>74.90 (0.000001)</b>

Por último, entre aquellos casos con antecedentes familiares de MC 98 (72.03%) correspondieron a los que tenían antecedentes familiares de LH+/-PH, mientras que 38 (27.97%) fueron aquellos con antecedentes familiares de otras MC, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $\chi^2:13.78$ ,  $p:0.0002$ ), lo cual sugiere que al tener al antecedente de un familiar con LH/-PH (1er a 3er grado) la probabilidad de tener la misma MC es 3 veces mayor en comparación con otras MC (RM: 4.02, IC95%:1.83-8.92).

**5.3.2.2 Consanguinidad.** En el análisis de esta variable se excluyeron 26 casos (2.72%) y 13 controles (1.36%) que no tenían este dato especificado. Del total de 931 casos 16 (1.72%) de ellos tuvo el antecedente de consanguinidad, en comparación con 7 (0.74%) de los controles, dicho de otra manera la consanguinidad fue 2.34 veces más frecuente en los casos vs controles, esta diferencia mostró una  $p:0.08$  ( $\chi^2:2.93$ ), para LH+/-PH. La frecuencia encontrada en controles es semejante a la reportada por otros estudios para la población general (0.4-0.6%), si bien los valores de significancia no corresponden a los esperados en comparación con la frecuencia encontrada en los casos sugiere un probable efecto como

factor de riesgo en la etiología de esta MC. Al analizar por separado no se encontraron diferencias significativas para LH aislado ( $\chi^2:0.79$ ,  $p:0.37$ ), para LH+PH aislado se obtuvo una  $p:0.22$  ( $\chi^2:1.51$ ). (tabla 41)

**Tabla 41. Frecuencia de consanguinidad entre progenitores y Riesgo de LH+/-PH aislado en hijos (as) de padres consanguíneos**

Consanguinidad entre progenitores	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$	P
	N	%	N	%				
<b>LH</b>								
Si	4	1.91	1	0.48	4.02	0.40-1.98.85	0.79	0.37
No	205	98.09	206	99.52				
N/E	4		6					
Total	213		213					
<b>LH+PH</b>								
Si	12	1.66	6	0.81	2.05	0.71-6.72	1.51	0.22
No	710	98.34	731	99.19				
N/E	22		7					
Total	744		744					
<b>LH+/-PH</b>								
Si	16	1.72	7	0.74	2.34	0.90-6.76	2.93	0.08
No	915	98.28	937	99.26				
N/E	26		13					
Total	957		957					

N/E: No especificado, Cont.: Controles, RM: razón de momios, IC: Intervalo de confianza

De los 16 casos con padres consanguíneos, 5 (31.25%) no tenían especificada la tasa de consanguinidad entre padres, en 3 casos (15%) la unión consanguínea correspondió a medios hermanos por vía materna, 3 casos (15%) a primos dos grados aparte y 2 casos (1%) fueron hijos de primos 1 grado aparte, solo se observó un caso cuyos padres eran tío y sobrina y 1 caso con padres que eran primos hermanos, los restantes 2 casos no tuvieron el grado de parentesco especificado.

En comparación con los controles donde de 7 productos de uniones consanguíneas 2 fueron hijos de medios hermanos por vía materna, 3 no tuvieron la tasa de consanguinidad especificada, los restantes dos estuvieron repartidos en: Producto de unión consanguínea de primos hermanos, de primos dos grados aparte.

**5.3.2.2.1 Consanguinidad y Severidad de la LH+/-PH aislado.** Entre los casos con padres consanguíneos fue más frecuente el LH+PH aislado (80%) en comparación con LH aislado, con una razón 3:1 (LH+PH:LH), al analizar la lateralidad de la hendidura se observó una mayor frecuencia de hendiduras izquierdas, estos datos no difieren de las observaciones realizadas previamente en toda la muestra (tablas 1,3 y 42)

**Tabla 42. Lateralidad de LH+/-PH en hijos de padres consanguíneos**

Lateralidad	LH	LH+PH	LH+/-PH
Izquierda	1	6	7 (50.00%)
Derecha	1	3	4(28.57%)
Bilateral	0	3	3(21.43%)
NE	2	0	
Total	4	12	

Por otra parte se establecieron 2 grupos basados en las estructuras anatómicas afectadas: **Incompletas** (LHI, LHI con hendidura en paladar blando, LHI con hendidura en paladar óseo, LHI con paladar blando y óseo) y **Completas** (LHC,

LHC con hendidura en paladar blando, LHC con hendidura paladar óseo, LHC con hendidura en paladar óseo y blando, LHC con PH completo). Al respecto las proporciones estuvieron cerca del 50% para cada forma, no se encontraron diferencias significativas entre ellas. (tabla 43)

**Tabla 43. Tipo de LH+/-PH en hijos de padres consanguíneos**

Lateralidad	LH	LH+PH	LH+/-PH
Incompleto	2	6	8 (57.24%)
Completo	2	4	6 (42.86%)
NE	0	2	
Total	4	12	20

**5.3.2.3 Gemelaridad.** De los 957 casos, se excluyeron 6 (0.63%) en los que no se había especificado esta variable, en los restantes 951 el 97.79% fueron nacimientos simples, el restante **2.21%** estuvo representado por 19 (2.00%) casos de nacimiento doble del mismo sexo y 2 (0.21%) casos con gemelos de sexo discordante, en comparación con los controles en lo que el 99.14% fue nacimiento simple y el **0.86%** fueron nacimientos dobles del mismo sexo, al respecto se obtuvo una diferencia significativa entre casos y controles ( $\chi^2:4.79$ ,  $p:0.03$ ) con una RM: 2.60 (IC95%:1.10-6.83), que indicaría que los embarazos múltiples son un probable factor de riesgo para LH+/-PH aislado. (tabla 44)

**Tabla 44. Tipo de nacimiento en casos y controles**

Tipo de Nacimiento	LH Casos		Cont.		LH+PH Casos		Cont.		LH+/-PH Casos		Cont.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Simple	207	98.10	208	99.52	723	97.57	715	99.03	930	97.79	923	99.14
Doble MS	3	1.42	1	0.48	16	2.16	7	0.97	19	2.00	8	0.86
Doble DS	1	0.47	0	0.00	1	0.13	0	0.00	2	0.21	0	0.00
Triple	0	0.00	0	0.00	1	0.13	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>211</b>		<b>209</b>		<b>741</b>		<b>722</b>		<b>951</b>	<b>100</b>	<b>931</b>	<b>100</b>

Doble MS: Nacimiento doble, sexo concordante, Doble DS: Nacimiento doble, sexo discordante.

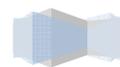
Al analizar la distribución de esta variable de acuerdo al sexo de cada RNV, se observó que 11 de los dobles nacimientos fueron de sexo femenino y 7 de sexo masculino. Los registrados como doble nacimiento de sexo discordante (2) ambos productos fueron de sexo masculino. En los pares de gemelos de los controles, todos ellos fueron del mismo sexo, con 4 de sexo femenino y 4 de sexo masculino. (tabla 45)

**Tabla 45. Distribución por sexo de acuerdo al tipo de nacimiento en casos y controles**

	Casos		Cont.		Casos		Cont.	
	F	%	M	%	F	%	M	%
Simple	348	96.88	582	98.54	346	98.94	577	99.35
Doble MS	11	2.86	8	1.14	4	1.05	4	0.65
Doble DS	0	0	2	0.32	0	0	0	0
Triple	1	0.26	0	0	0	0	0	0
	<b>360</b>		<b>591</b>		<b>350</b>		<b>581</b>	

M: Mujeres, H: Hombres, Cont.: Controles, Doble MS: Nacimiento doble, mismo sexo, Doble DS: Nacimiento doble, sexo diferente

De los 19 casos de nacimientos múltiples 6 (31.58%) fueron nacimientos dobles con gemelos malformados y 13 (68.42%) casos con un gemelo sano. En total los casos de gemelos malformados correspondieron a el 0.7% de la muestra estudiada. Ninguno de los controles tuvo gemelos malformados. De los 6 pares de gemelos malformados 4 tuvieron el mismo diagnóstico de LH+PH siendo concordantes para esta malformación, en cambio solo en 1 caso de LH aislado se observó dicha concordancia (gemelo con LH) mientras que el otro el gemelo tenía una cardiopatía congénita (hipoplasia de corazón



izquierdo). Al respecto se sabe que entre las alteraciones dismorfológicas en gemelos las más frecuentes son las malformaciones, entre las cuales el LH+/-PH no se encuentra entre las más comunes (Hall J., et al, 2006).

**5.3.3 EXPOSICIÓN AMBIENTAL ASOCIADA A LH+/-PH AISLADO.** Para estudiar esta variable se consideraron los siguientes subgrupos de exposición en el 1er trimestre: Factores biológicos (Enfermedades agudas, Enfermedades Crónicas), Factores químicos, Factores físicos. En cada subgrupo se excluyeron aquellos casos y controles que no tenían especificado el factor ambiental. Tanto en casos como en controles se encontró una mayor frecuencia de exposición en primer trimestre a enfermedades agudas seguida por agentes químicos, enfermedades crónicas y la de menor frecuencia fue la exposición a factores físicos.

**5.3.3.1 Exposición a enfermedades agudas en el primer trimestre.** Del total de 957 casos y 957 controles 17 y 13 (1.77% y 1.26%, respectivamente) no tuvieron este dato consignado, en los restantes casos 176 (18.72%) estuvieron expuestos a enfermedades maternas agudas, mientras 113 controles (11.97%) tuvo dicha exposición, con estas cifras se encontró una diferencia significativa ( $\chi^2$ : 16.02,  $p$ :0.00006). Se observó además diferencia significativa entre casos con LH+PH aislado y sus controles, mientras que para LH aislado se observaron valores marginales. (tabla 46)

**Tabla 46. Frecuencia de exposición a Enfermedades agudas (\*) durante el 1er trimestre y riesgo de LH+/-PH aislado**

Exposición a Enf. Agudas	Casos N	Casos %	Cont. n	Cont. %	RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
<b>LH</b>							
No	168	80.00	181	87.44			
Si	42	20.00	26	12.56	<b>1.74</b>	<b>0.99-3.09</b>	<b>3.70 (0.05)</b>
TOTAL	210	100	207	100			
<b>LH+PH</b>							
No	596	81.64	650	88.20			
Si	134	18.36	87	11.80	<b>1.68</b>	<b>1.24-2.27</b>	<b>11.79(0.0006)</b>
TOTAL	730	100	737	100			
<b>LH+/-PH</b>							
No	764	81.28	831	88.03			
Si	176	18.72	113	11.97	<b>1.69</b>	<b>1.30-2.21</b>	<b>16.02 (0.00006)</b>
TOTAL	940	100	944	100			

(\*): Shock anafiláctico, hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubeola, sarampión, varicela, toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes genital.

Las enfermedades agudas más frecuentes fueron las infecciones de vías respiratorias altas con 91 casos (9.68 %) y 60 controles (6.36%), obteniendo una diferencia significativa ( $\chi^2$ :6.76,  $p$ :0.009), con una RM: 1.57 (1.12-2.27), para esclarecer el valor de esta variable como factor de riesgo se establecieron 2 subgrupos, el primero correspondiente a aquellas madres que habían referido “gripe o influenza” sugiriendo una probable etiología viral con un total de 51 casos y 38 controles, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2$ :1.75,  $p$ :0.18), mientras que en el segundo grupo registrado como “faringitis o faringoamigdalitis” sugestivas de probable etiología bacteriana se observaron un total de 40 casos y 22 controles, esta diferencia fue significativa ( $\chi^2$ :4.89,  $p$ :0.03), lo cual apuntaría hacia las infecciones de vías respiratorias altas de origen bacteriano como factor de riesgo. (tabla 47). El resto de enfermedades agudas en casos Vs controles fueron: Rubeola (1 Vs 0), varicela (0 Vs 1) y parotiditis (0 Vs 1). En el 11.75% de los casos y 6.81% de los controles la exposición fue a otras infecciones agudas no especificada, en las fichas de registro las más frecuentes fueron en casos Vs controles: Vulvovaginitis

(21 Vs 10), infecciones de vías urinarias (16 Vs 10), infecciones del tracto gastrointestinal (12 Vs 10), ninguna de estas mostró DES, a excepción de las madres con vulvovaginitis que mostraron valores marginales ( $\chi^2:3.32$ ,  $p:0.06$ ) (tabla 47).

**Tabla 47. Riesgo de LH+/-PH por exposición a enfermedades maternas agudas**

Exposición a Enf. Agudas	Casos Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	N			
<b>Infección de vías respiratorias (IVRA)</b>	<b>91</b>	<b>60</b>	<b>1.57</b>	<b>1.12-2.27</b>	<b>6.76 (0.009)</b>
IVRA de Probable etiología viral	51	38	1.36	0.87-2.16	1.75 (0.18)
IVRA de Probable etiología bacteriana	40	22	<b>1.86</b>	<b>1.07-3.32</b>	<b>4.89 (0.03)</b>
Vulvovaginitis	21	10	2.14	0.95-5.12	3.37 (0.06)
Abdomen Agudo	8	0	--	--	---
Infección de vías urinarias	16	10	1.61	0.68-3.99	0.98 (0.32)
Infecciones del tracto gastrointestinal	12	10	1.20	0.47-3.13	0.04 (0.82)

\*IVRA: Infección de vías respiratorias altas

**5.3.3.2 Exposición a enfermedades crónicas.** Este dato no estuvo consignado en 15 casos (1.57%) y 13 controles (1.36%), de los 942 casos restantes 72 (7.64%) estuvieron expuestos a enfermedades maternas crónicas durante el primer trimestre de gestación, de 944 controles 37 (2.72%) tuvieron dicha exposición, con una diferencia significativa ( $\chi^2: 11.33$ ,  $p:0.0007$ ), se estimó una probabilidad de 1.03 veces mayor de tener productos con LH+/-PH aislado teniendo una enfermedad materna crónica. Resultados similares se observaron al analizar por separado LH aislado y LH+PH aislado (tabla 48).

**Tabla 48. Frecuencia de exposición a Enfermedades crónicas (\*) durante el 1er trimestre y riesgo de LH+/-PH aislado**

Exposición a Enf. Crónicas	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	n	%			
<b>LH</b>							
No	192	91.43	197	95.17			
Si	18	8.57	10	4.83	1.84	0.78-4.79	1.80 (0.18)
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>207</b>	<b>100</b>			
<b>LH+PH</b>							
No	678	92.62	710	96.34			
Si	54	7.38	27	3.66	<b>2.09</b>	<b>1.28-3.49</b>	<b>902(0.003)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>732</b>	<b>100</b>	<b>737</b>	<b>100</b>			
<b>LH+/-PH</b>							
No	870	92.36	907	97.28			
Si	72	7.64	37	2.72	<b>2.03</b>	<b>1.33-3.13</b>	<b>11.33 (0.0007)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>942</b>	<b>100</b>	<b>944</b>	<b>100</b>			

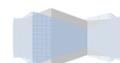
(\*): Asma bronquial, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca crónica, enf. renal crónica, cáncer, epilepsia.

De todas las enfermedades crónicas investigadas la más frecuente fue la diabetes materna, con 12 casos (1.27%) y 2 controles con madres diabéticas (0.22%), con una DES de  $\chi^2:5.85$ ,  $p:0.01$  y una probabilidad de 5.07 veces más de LH+/-PH aislado en hijos de madres con DM (tabla 49). La segunda más frecuente en casos fue la epilepsia materna, con 6 casos (0.64%) y solo 2 controles (0.02%), no se observó DES  $\chi^2:1.14$ ,  $p:0.28$  (tabla 49). El resto de enfermedades crónicas fueron asma (2 Vs 2) e insuficiencia cardíaca crónica (6 Vs 4), estas cifras no mostraron DES.

**Tabla 49. Riesgo de LH+/-PH aislado por exposición enfermedades maternas como diabetes mellitus, epilepsia y enfermedades autoinmunes**

Exposición a Enf. Crónicas	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	N	%			
Diabetes	12	1.27	2	0.22	<b>6.07</b>	<b>1.57-36.65</b>	<b>5.85 (0.01)</b>
Epilepsia	6	0.64	2	0.22	3.02	0.54-30.64	1.14 (0.28)
Autoinmunes*	7	0.74	1	0.10	7.05	0.90-317.99	3.14 (0.07)

\* Artritis reumatoide, Síndrome de Raynaud, Lupus, Psoriasis.



De las enfermedades crónicas el 5.34 % de las madres de los casos refirió exposición otras enfermedades no consignadas en el manual de RYVEMCE, al revisar las fichas de registro se encontraron 7 casos (0.74%) con madres que padecían enfermedades autoinmunes en comparación con solo 1 control (0.10%) cuya madre padecía dicha patología, esta diferencia no fue significativa, pero se situó en valores marginales ( $\chi^2$ :3.15,  $p$ :0.07), del resto de enfermedades crónicas encontradas las más frecuentes en casos Vs controles fueron: anemia (3 Vs 1), Hipertensión arterial (7 Vs 6), Hipotiroidismo (3 Vs 1) citadas no mostró diferencias significativas.

**5.3.3.3 Exposición a agentes químicos.** Se excluyeron 29 (3.03%) casos y 17 (1.81%) controles por no tener este dato especificado. De un total de 928 casos 56 (26.67%) estuvieron expuestos a agentes químicos en el primer trimestre en comparación con 32 (15.46%) de los controles, esta diferencia fue estadísticamente significativa con una RM: 2.06 (IC95%:1.61-2.65,  $\chi^2$ :34.92,  $p$ :0.000001), resultados similares se encontraron al analizar LH y LH+PH por separado ( $\chi^2$ :7.20,  $p$ :0.007 y  $\chi^2$ :26.99,  $p$ :0.000001, respectivamente). (tabla 50)

**Tabla 50. Frecuencia de exposición a Factores Químicos (\*) durante el 1er trimestre y riesgo de LH+/-PH aislado.**

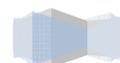
Exposición a Químicos	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	N	%			
<b>LH</b>							
No	154	73.33	175	84.54			
Si	56	26.67	32	15.46	<b>1.99</b>	<b>1.19-3.34</b>	<b>7.20 (0.007)</b>
TOTAL	210	100	207	100			
<b>LH+PH</b>							
No	552	76.88	641	87.45			
Si	166	23.12	92	12.55	<b>2.09</b>	<b>1.57-2.80</b>	<b>26.99 (0.000001)</b>
TOTAL	718	100	733	100			
<b>LH+/-PH</b>							
No	706	76.07	816	86.81			
Si	222	23.93	124	13.19	<b>2.06</b>	<b>1.61-2.65</b>	<b>34.92 (0.000001)</b>
TOTAL	928	100	940	100			

(\*): |Antibióticos, antieméticos, antiespasmódicos, corticoides, hormonas, tranquilizantes, anovulatorios, antiparasitarios, anestesia general, citostáticos, psicofármacos, drogas (cocaína, anfetaminas, marihuana, heroína), inhalantes (thiner, benceno, cemento), otros o más de 1.

De los agentes químicos los más frecuentes fueron los antibióticos correspondiendo a 43 casos (4.63%) y 20 controles (2.13%), con una diferencia significativa ( $\chi^2$ :9.11,  $p$ :0.002) como factor de riesgo asociado a esta MC, sin embargo no se contó con el dato específico del tipo de antibiótico utilizado. El resto de factores químicos fueron (casos vs controles): Vitaminas (52 Vs 45), hormonas (11 Vs 9), Analgésicos de tipos antiinflamatorios no esteroideos (12 Vs 8), antieméticos (2 Vs 4), sin encontrar diferencias significativas. Por último se observó que 84 casos (9.05%) y 38 controles (4.04%) estuvieron registrados como “más de un factor químico”, con una diferencia significativa entre casos y controles ( $\chi^2$ :18.31,  $p$ :0.00002) (tabla 50), al revisar estas fichas se encontraron descritas combinaciones de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antihistamínicos y antivirales (antigripales) o antibióticos con polivitaminas, sin embargo al analizarse por separada cada una se las combinaciones ninguna de ellas mostró diferencias significativas entre casos y controles.

**Tabla 51. Riesgo por exposición materna a antibióticos y a más de un agente el 1er trimestre**

Exposición a Químicos	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	n	%	n	%			
ATB	43	4.50	19	2.02	<b>2.35</b>	<b>1.33-4.31</b>	<b>9.11 (0.002)</b>
Más de uno	84	9.31	38	4.31	<b>2.36</b>	<b>1.56-3.60</b>	<b>18.33 (0.00002)</b>



**5.3.3.4 Exposición a agentes físicos.** De la muestra estudiada se excluyeron 15 casos (1.57%) y 13 controles (1.36%) que no tenían este dato consignado. De los 942 casos restantes 37 (3.93%) estuvieron expuestos a agentes físicos en el primer trimestre de gestación, de 944 controles 14 (1.50%) tuvieron esta exposición, al respecto se encontró una diferencia significativa ( $\chi^2$ : 9.80,  $p$ :0.001). La exposición a agentes físicos no mostró diferencias significativas para LH, a diferencia de LH+PH donde se encontró una RM: 2.78 (IC95% 1.29-6.49,  $p$ :0.007) como probable factor de riesgo. (tabla 52)

**Tabla 52. Frecuencia de exposición a Factores Físicos (\*) durante el 1er trimestre y riesgo de LH+/-PH aislado .**

Exposición a Físicos	Casos		Cont.		RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
	N	%	n	%			
<b>LH</b>							
No	200	95.24	203	98.68			
Si	10	4.76	4	1.32	2.54	0.71-11.24	1.77 (0.18)
TOTAL	210	100	207	100			
<b>LH+PH</b>							
No	705	96.31	727	98.07			
Si	27	3.69	10	1.93	2.78	1.29-6.49	7.21 (0.007)
TOTAL	732	100	737	100			
<b>LH+/-PH</b>							
No	905	96.07	930	98.50			
Si	37	3.93	14	1.50	2.71	1.42-5.47	9.80 (0.001)
TOTAL	942	100	944	100			

(\*): Traumatismo severo, shock eléctrico, radiografía dental, radiografía no abdominopelviana, radiografía abdominopelviana, radioscopia, estuvo en la sala de rayos, radioterapia.

El agente físico más frecuente fue la radiación por rayos x, con 9 casos y 5 controles, sin una diferencia significativa ( $\chi^2$ :0.67,  $p$ :0.41). Se observó que las madres que tuvieron hipertermia en casos fueron 6 y en controles 4, esta diferencia tampoco fue significativa. ( $\chi^2$ :0.67,  $p$ :0.41. (tabla 53). Los casos y controles con exposición a factores físicos tuvieron antecedentes de traumatismos de diferentes intensidades sin observar cifras con diferencias significativas entre casos y controles.

**Tabla 53. Riesgo por exposición materna a hipertermia y a más de un agente el 1er trimestre**

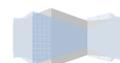
Exposición a Físicos	Casos N	Cont. n	RM	IC 95%	$\chi^2$ (p)
Más de un agente	8	5	1.82	0.55-6.95	0.67 (0.41)
Hipertermia	6	4	1.52	0.36-7.33	0.11 (0.74)

### 5.3.4 EXPOSICION OCUPACIONAL DE LOS PADRES

**5.3.4.1 Ocupación Materna.** Este dato no estuvo consignado en 116 (12.12%) casos y 121 (12.64%) controles. Se mencionaran las 3 ocupaciones más frecuentes. En las madres de casos y controles más frecuente fue la ocupación en el hogar (80.26% y 82.42%, respectivamente) sin DES. La segunda ocupación más frecuente en casos fue el servicio doméstico (4.04% casos y 1.91% controles) con una DES de  $\chi^2$ :5.85,  $p$ :0.01, como probable factor de riesgo (tabla 60). La tercera ocupación más frecuente fue administración sin DES (3.08% de casos y 3.71% de controles). (tabla 60)

**Tabla 60. Frecuencia de exposición ocupacional materna y riesgo de LH+/-PH aislado**

Ocupación Materna	Casos		Cont.		RM	IC95%	$\chi^2$	p
	n	%	n	%				
Hogar	675	80.26	689	82.42	0.87	0.67-1.11	1.14	0.28
Servicio Domestico	34	4.04	16	1.91	2.16	1.15-2.22	5.85	0.01
Administrativo	32	3.8	31	3.71	---	---	---	---
Comerciantes	17	2.02	21	2.51	0.80	0.39-1.60	0.26	0.91



Enseñanza	16	1.9	17	2.03	---	---	---	---
Servicio Público	16	1.9	10	1.2	1.60	0.67-3.97	0.95	0.33
Profesionistas	13	1.55	13	1.56	---	---	---	---
Industrial	10	1.19	12	1.44	---	---	---	---
Estudiantes	9	1.07	15	1.79	0.59	0.23-1.45	1.08	0.29
Técnicos	7	0.83	2	0.24	3.45	0.66-34.33	1.74	0.18
Desempleados	4	0.48	7	0.84	0.56	0.12-2.23	0.38	0.54
Agropecuaria	2	0.24	2	0.24	---	---	---	---
Transporte	2	0.24	0	0	---	---	---	---
Protección	2	0.24	1	0.12	---	---	---	---
Arte/deportes	1	0.12	0	0	---	---	---	---
Independiente	1	0.12	0	0	---	---	---	---
<b>Total</b>	<b>841</b>		<b>836</b>					

**5.3.4.2 Ocupación Paterna.** De la muestra estudiada 189 casos (19.75%) y 138 controles (14.42%) no tuvo la ocupación paterna periconcepcional consignada. Se mencionarán las 4 ocupaciones más frecuentes ya que existen 16 categorías de exposición ocupacional en periodo periconcepcional, pero después de las tres primeras la frecuencia es menor del 10.00%.

En los padres de casos la ocupación más frecuente fue la agropecuaria que involucra: campesinos, ganaderos, pescadores, tablajero, carnicero, machetero y relacionados, representando el 16.93% (130) mientras que en controles ocupa el 2do lugar en frecuencia representando el 13.85% (96), esta diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p:0.003$  ( $\chi^2:8.37$ ), sugiriendo una probable asociación como factor de riesgo de exposición periconcepcional (RM:1.53, IC95%:1.14-2.04). (tabla 61). La segunda ocupación más frecuente en casos fue la construcción (16.02%), esta fue la más frecuente en controles (15.44%) sin mostrar diferencias significativas. (tabla 61) La tercera ocupación más frecuente en casos y controles fue comerciantes (12.24% y 14.29%) sin encontrar una diferencia significativa. (tabla 61).

**Tabla 61. Frecuencia de exposición ocupacional paterna y riesgo de LH+/-PH aislado**

Ocupación paterna	Casos		Cont.		RM	IC95%	$\chi^2$	p
	n	%	n	%				
<b>Agropecuaria</b>	130	16.93	96	13.85	<b>1.53</b>	<b>1.14-2.04</b>	<b>8.37</b>	<b>0.003</b>
<b>Construcción</b>	123	16.02	107	15.44	1.27	0.95-1.70	2.55	0.11
<b>Comerciante</b>	94	12.24	99	14.29	1.02	0.74-1.38	0.002	0.98
<b>Industrial</b>	78	10.16	140	20.20	0.55	0.40-1.74	5.51	0.81
Independiente	75	9.77	68	9.81	1.19	0.83-1.71	0.86	0.35
Transporte	66	8.59	68	9.81	--	---	---	---
Servicio Publico	60	7.81	62	8.95	--	---	---	---
Administrativo	30	3.91	32	4.62	--	---	---	---
Profesional	23	2.99	32	4.62	0.76	0.42-1.35	0.73	0.39
Enseñanza	18	2.34	23	3.32	0.83	0.42-1.62	0.18	0.67
Técnicos	17	2.21	17	2.45	--	---	---	---
Protección	16	2.08	28	4.04	0.60	0.30-1.16	2.15	0.14
Servicio Doméstico	10	1.3	5	0.72	2.15	0.66-8.04	1.35	0.24
Desempleados	9	1.17	17	2.45	0.57	0.22-1.35	1.41	0.23
Otras	8	1.04	8	1.15	--	---	---	---
Estudiante	6	0.78	10	1.44	0.64	0.19-1.94	0.39	0.53
Arte	5	0.65	6	0.87	--	---	---	---
Hogar	0	0	1	0.14	--	---	---	---
<b>Total</b>	<b>768</b>	<b>100</b>	<b>819</b>	<b>100</b>				

## 6.0 DISCUSIÓN

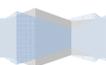
En el presente estudio se describen las características epidemiológicas de LH+/-PH aislado en un periodo de 31 años (1978 a 2009) en población mexicana, estos datos fueron tomados del sistema de detección poblacional de malformaciones congénitas denominado Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) diseñando como un estudio multicéntrico de casos y controles, mediante el registro y análisis de datos de RNV y RNM de varias regiones del país, incluyendo 57 hospitales participantes.

Considerando que ésta MC es identificable al nacimiento es objeto de numerosas investigaciones en busca de los probables factores de riesgo asociados, en este sentido existen estudios sobre el LH+/-PH en varias poblaciones del mundo, sin embargo pocos se han llevado a cabo en población mexicana, de los trabajos existentes la mayoría están basados en el estudio de pacientes en edad infantil que acuden a centros de cirugía maxilofacial.

El LH+/-PH aislado constituye una de las MC más frecuentes a nivel mundial (ICBDSR, 2006), de acuerdo a la PN obtenida en nuestro estudio (8.57/10.000 RNV) el LH+/-PH aislado en RNV mexicanos tiene una tendencia similar respecto a la frecuencia mundial, al comparar nuestros resultados con el informe del RYVEMCE titulado: "Prevalencia por 10.000 de RNV malformados en un total de 1'136.274 nacimientos examinados, 1970-2009" observamos que en México ocupa el cuarto lugar respecto a otras MC siendo precedido por Síndrome de Down (12.02/10.000 RNV), espina bífida (10.82/10.000 RNV) y polidactilia (9.93/10.000 RNV) y es seguido por hipospadias (6.20/10.000 RNV). Al revisar la epidemiología de las MC craneofaciales ocupa el primer lugar en frecuencia, seguido por anotia/microtia e hidrocefalia. Es sabido también que de las fisuras orofaciales el LH+PH es la más frecuente, seguida por LH y por último PH. Estos datos son similares a reportes de la literatura ya comentados en la introducción.

Si bien la PN obtenida por nuestro estudio es menor en relación a la reportada en otros estudios se debe considerar que esta variación podría ser atribuible a que:

- Los trabajos revisados sobre epidemiología de LH+/-PH realizan el estudio conjunto de LH+/-PH y PH, sin embargo el presente estudio excluye ésta última (PH) por tener una etiología, embriología y anatomía distintas para así tener un acercamiento más versátil sobre la PN y los factores de riesgo involucrados en el origen de LH+/-PH aislado como entidad independiente de PH. Por ejemplo el reporte de la OMS (OMS, 2005) describe una frecuencia de 15.21/10.000 RNV (años 2000-2005), de los cuales el 64.5% fueron LH+/-PH, el resto de los casos fueron PH y secuencia de Robin, reduciendo la PN a 9.8/10.000 RNV que es más cercana a la PN obtenida en este estudio.
- En la mayoría de los estudios la PN incluye la forma aislada, la forma sindrómica y la forma asociada a otras MC (como en los reportes anuales del RYVEMCE, ICBDSR, OMS, etc.), de acuerdo con la literatura estima que el 75 a 85% de los casos corresponde a la forma aislada (objeto de nuestro estudio), en este contexto en la publicación de Dai L., et al, 2010 en población China se describe una PN de 16.63/10.000 RNV (85.59% de los cuales correspondieron a la forma aislada) reduciendo la PN a 14.23/10.000 RNV para la forma aislada y 2.40/10.000 RNV para la forma sindrómica.



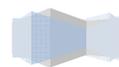
- Algunos de los estudios realizados en otras poblaciones incluyen en su análisis de PN a RNV, mortinatos y terminaciones electivas del embarazo (como la ICBDSR y la OMS), mientras que nuestra investigación se aboca a la PN en RNV. Por ejemplo en el reporte de la ICBDSR (2006) en el apartado correspondiente a México (RYVEMCE) la PN promedio de 26 años de observación (1980-2006) fue de 13.10/10.000 RN incluyendo RNV y mortinatos, en el reporte del año 2006 describen una PN: 14.78/10.000 RN de los cuales el 6.7 % fueron mortinatos reduciendo la PN a 14.01/10.000 RNV.
- Otros factores importantes a tomar en cuenta son los distintos criterios metodológicos utilizados en diversos estudios incluyendo el tamaño de la muestra y los períodos de recolección de datos ya que los reportes publicados en la literatura médica están basados en periodos de registro entre 10 y 35 años y las frecuencias reportadas por la OMS solo hacen referencia a periodos quinquenales, por lo que estas podrían resultar menos precisas de lo que sucede en la realidad.

Es evidente que la PN varía de acuerdo a la distribución geográfica con cifras de 3.54/10.000 RN en España hasta 21.23/10.000 RNV en Japón, reportándose para México una PN: 14.01/10.000 RN en el último informe de la ICBDR (2006). Si nos basamos en las cifras reportadas por la ICBDSR (2006) tomando en cuenta solo la PN para RNV y el 75-85% de casos correspondientes a la forma aislada encontramos frecuencias semejantes a la reportada por nuestro estudio (8.57/10.000 RNV) con las descritas para Sudamérica (8.48/10.000 RNV) y algunos países europeos como Alemania (7.85/10.000 RNV) y Australia (6.58/10.000 RNV), mientras que Japón mantiene la PN más elevada (14.86/10.000 RNV) y Nigeria continúa teniendo las frecuencias más bajas (ICBDSR, 2006).

Al contrastar nuestros resultados con los reportados en Europa existen notables variaciones según el país o la región de estudio, por ejemplo las PN en europeos caucásicos presenta rangos que van de 10.0 a 22.1/10.000 RNV (Calzolari et al., 2004), en Suiza se han reportado frecuencias de 12.0 a 20.0/10.000 RNV (Amini H., et al, 2009), en el Reino Unido, la PN se reporta en 12.2/10.000 RNV (Walker S., et al, 2009), mientras que en España, en un periodo entre 1976 y 1990 se obtuvo una frecuencia de LH+/-PH de 5.4/10.000 RNV reportada por el Estudio Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) (ICBDSR, 2006).

En relación a estudios realizados en Asia una investigación realizada en varias regiones del continente asiático refuerza los resultados previos al describir una PN: 14.10/10.000 RNV en población japonesa, 12.80/10.000 RNV en población china y 12.52/10.000 RNV para el resto de poblaciones asiáticas (Cooper M., et al, 2006, Marazita M., et al 2002). Según otros autores la PN en China es de 18-19.4/10.000 (Meng T., et al, 2006) RN, al contrastar estos valores con los resultados encontrados en nuestro estudio observamos que la PN en mexicanos se sitúa muy por debajo de los valores reportados para este continente, de hecho si tomamos en cuenta solo los casos aislados reportados en el informe anual de la ICBDSR Japón se mantiene como el país con PN más elevada (14.86/10.000 RNV) (ICBDSR, 2006).

La PN obtenida en nuestro estudio es mayor a la reportada en el continente africano, de acuerdo con el reporte de la Base perinatal Internacional de defectos orofaciales (IPDTC) (ICBDSR, 2006), se observó en Sudáfrica una PN: 4.76/10.000 RNV (IC:3.28-6.69) ocupando el último lugar entre 17 países en relación a la frecuencia de LH+/-PH (ICBDSR, 2006). De hecho los estudios que incluyen la etnia entre sus variables han propuesto que las frecuencias más bajas



corresponden a hijos de madres negras o afroamericanas, en este sentido es bien sabido que la raza negra es la menos afectada, con una RM: 0.8 (IC: 0.4- 1.7) para LH+/-PH en comparación con la raza blanca (Weinberg S., et al, 2008), datos que concuerdan con las PN bajas observadas en el continente africano.

En Latinoamérica los valores reportados por el ECLAMC son muy similares a los encontrados en el nuestro estudio, ya que la PN fue de 10.49/10.000 RNV, identificando zonas de mayor incidencia o agrupamientos (clusters) las cuales fueron en orden descendente Bolivia, Norte de Argentina, La Patagonia, Ecuador, con una PN de 18.01-23.00/10.000 RNV (Poletta F., et al 2007), probablemente la similitud con las cifras reportadas esté en relación a los métodos de recolección de datos en dicho registro o refleje la entidad amerindia y/o mestiza compartida por todo el continente respecto al ambiente, cultura y carga genética.

Respecto al por qué de las variaciones de PN por localización geográfica las distintas cifras podrían ser atribuibles a las diferentes frecuencias alélicas propias de cada población, obedecer a agrupamientos geográficos “clustering”, estar regidas por las condiciones ambientales de cada región, o más probablemente a una interacción compleja entre estos 3 factores.

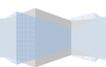
La distribución de esta MC por sexo muestra la misma tendencia que en la literatura donde el sexo masculino es más frecuentemente afectado, nuestro estudio mostró una razón de sexo de 1.58:1, sin embargo llamó la atención que al comparar dicha razón con estudios en población china (Wang W., et al 2009) ésta fue mayor correspondiendo a 2.49:1, en este sentido de acuerdo con la literatura la razón de sexo primaria en población china es de 1.12:1 (fuente: CIA: <https://www.cia.gov/library/publications/>) superando 1.07 veces la razón de sexo en RNV mexicanos (1.05:1, RYVEMCE, 2009), si embargo dicho índice en LH+/-PH supera 1.57 veces los hallazgos de esta investigación confirmando el notable desvío de la razón de sexo en población china, estos datos podrían ser atribuibles a la etiología multifactorial de LH+/-PH en la cual estarían involucrados factores distintos a los descritos población mexicana, así mismo es probable que parte de esta variación esté determinada por el diseño del estudio citado en el cual se incluyen casos sindrómicos y no sindrómicos, donde la asociación de algunas MC o entidades sindrómicas con el sexo masculino podría condicionar un probable sesgo.

Llamó la atención que las proporciones para cada sexo son distintas al describir por separado LH y LH+PH, ya que en los casos de LH aislado no se obtuvo DES entre ambos sexos ( $p:0.19$ ), mientras que para LH+PH la preponderancia del sexo masculino sobre el femenino fue significativa ( $p:0.000001$ ), constituyéndose en un FR que podría involucrar mayor severidad de la MC. Respecto a la distribución por sexo y lateralidad se obtuvo una razón de sexos de 1.34:1 en los casos de LH aislado unilateral, mientras que en los casos con LH+PH unilateral aislado la razón fue de 1.75:1, al analizar la distribución por sexo entre las hendiduras izquierdas y derechas se obtuvieron razones de sexo similares para LH unilateral izquierdo y LH+PH unilateral izquierdo (1.59:1 y 1.67:1, respectivamente), los casos con LH+PH unilateral derecho mostraron una mayor frecuencia de afección en el sexo masculino con una razón de 1.83:1. La razón de sexo para LH+PH bilateral aislado fue de 1.95:1 siendo éste el índice de masculinidad más alto encontrado, estos datos confirman de que el sexo masculino es un factor de riesgo para la presencia de esta MC y para una mayor severidad de esta entidad. El exceso del sexo masculino en la distribución de esta entidad es consistente con reportes previos, tanto mexicanos como internacionales, respecto a la etiología aún es incierta, sin embargo en la literatura se ha reportado que el desarrollo craneofacial varía según el sexo del

producto, se sabe que la fusión de procesos palatinos ocurre una semana después en el sexo femenino con respecto al sexo masculino (Firt H., 2005) lo cual conferiría un mayor riesgo de esta MC por tener un periodo más corto de embriogénesis.

La tendencia en el tiempo de una MC es un componente epidemiológico que refleja la evolución a largo plazo de las frecuencias de un evento en una serie temporal, el análisis por trienios móviles para LH aislado mostró la PN más alta (3.41/10.000 RNV) en el primer trienio (1978-1980) con una ligera disminución en los siguientes trienios que se mantuvo hasta el trienio 2000-2002 donde se reporta la PN más baja (0.73/10.000 RNV) sugiriendo una tendencia cambiante a través del tiempo, esta disminución fue estadísticamente significativa con una  $p:0.007$  y una correlación del 48%, estos resultados podrían ser atribuidos a las políticas de salud preventiva. En el caso de la tendencia en el tiempo LH+PH aislado la PN se mantuvo con ligeras modificaciones hasta el trienio 2001-2003 en el que se observa un incremento de la PN a 8.7/10.000 RNV, sin embargo existe una tendencia paulatina a la recuperación de la PN esperada en los siguientes trienios, estos datos podrían ser atribuibles a otros factores externos en la recolección de datos, la correlación fue del 44% con una  $p:0.0016$ . El análisis conjunto de LH y LH+PH muestra una tendencia en el tiempo casi constante con rangos de entre 7.72-9.76/10.000 RNV desde el inicio del estudio (Trienio 1978-1980) hasta el trienio 1997-1999 en que se observó una ligera disminución con la PN más baja (6.90/10.000 RNV) en el trienio 1996-1998 hasta el trienio 1998-2000 (7.14/10.000 RNV), recuperando paulatinamente las cifras originales. La correlación obtenida fue del 6%, con una  $p:0.75$  (no significativa), datos que sugieren que no existió una tendencia cambiante a través del tiempo. Estos resultados podrían ser atribuibles a que si bien ambas MC (LH y LH+PH) se consideran parte de una misma entidad tienen características epidemiológicas propias dada su heterogeneidad etiológica.

El estudio de las variaciones raciales y étnicas en la frecuencia de MC es de gran importancia para la definición de los factores que contribuyen a la etiología, en este sentido en nuestro estudio la PN por entidades federativas reveló marcadas variaciones entre las mismas, para determinar si estas diferencias podrían ser debidas a variables regionales se tomaron las 5 regiones del país descritas por el INEGI, observando en la región Noroeste las PN más elevadas, seguida por el Sureste, Centro, Centro-Occidente y por último el Noreste (sin embargo las cifras encontradas no difirieron de forma importante en relación a la PN global descrita, ya que los rangos estuvieron entre 7.31-9.86/10.000 RNV). Los resultados obtenidos podrían relacionarse en parte a factores étnicos, culturales y ambientales y socioeconómicos de cada región, ya que es bien conocido que la población mexicana muestra una diversidad étnica muy marcada. En un estudio publicado por González B. et al (2008) se describieron como “áreas endémicas” a Chiapas, Oaxaca y Guerrero nuestros datos coinciden con PN altas en Oaxaca y Guerrero, sin embargo en dicha publicación se estudiaron pacientes de cirugía maxilofacial (edad infantil) a diferencia de nuestro estudio (RNV). No se encontraron otros estudios en México en referencia a la distribución poblacional. De acuerdo con estudios internacionales sobre la distribución étnica según Hall JG. (2006) la mayor frecuencia corresponde a hijos de madres amerindias, seguidas por madres hispanas y caucásicas, estos datos podrían extrapolarse a los encontrados para la región Sureste de México (9.75/10.000 RNV) incluyendo poblaciones de Mérida, Oaxaca y Chetumal donde existe una importante proporción de población mestiza (amerindia). En resumen, la variación regional encontrada estaría relacionada con una red causal que involucra distintas condiciones ambientales (socioeconómicas, nutricionales, culturales) y variaciones en las frecuencias alélicas propias de cada población.

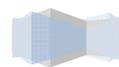


Respecto a los factores ambientales; se encontró una asociación significativa como FR para LH+ PH y LH+/-PH aislado la ubicación a menos de 499 msnm (RM:1.37, IC95%:1.09-1.72,  $p:0.006$ ), los 5 hospitales situados a menos de 499 msnm corresponden a las ciudades de Chetumal, Mérida y Minatitlán, las tres pertenecientes a la región sur-sureste del país, Ciudad Victoria (de la región noreste), La Paz (del noroeste). En contraste con estudios realizados en Sudamérica donde la mayor altitud se constituye en un factor de riesgo para esta MC (>2500 msnm, incluso 3600 msnm como algunas ciudades de Bolivia, Perú y Ecuador) los hospitales participantes del RYVEMCE se localizan entre los 10 a 2580 msnm, lo cual podría explicar en parte que no se observase datos significativos para LH+/-PH, nuestros resultados sobre esta variable corroboran el estudio realizado en RNV mexicanos respecto a la altura sobre el nivel del mar y su relación con algunas MC dentro de las cuales LH+/-PH no mostró DES (Ibarra BR, et al, 2009).

En relación a la variación estacional en la PN se obtuvo una asociación significativa con LH+PH y los casos concebidos en otoño, sin embargo es probable que existan variables confundentes como la región geográfica, factores ambientales como la disponibilidad de algunos alimentos en las distintas épocas del año y la exposición a ciertas infecciones agudas o incluso fármacos. Existen pocos estudios en relación a la variación mensual y/o estacional en la presentación de ciertas MC, como es el caso del incremento de defectos de tubo neural productos concebidos en invierno en Inglaterra (De la Vega et al., 2006), mientras que en población Americana (MACDP y ECLAMC) y Europea (Italia) descartaron la presencia de una asociación con cualquier época del año para esta MC (Castilla EE., et al, 1990, Siffel C., et al 2005). Respecto a la causalidad de la variación en la PN por estación de esta MC no está clara y la recolección de datos fidedignos respecto a esta variable se dificulta por la ubicación geográfica y temporal de la madre en el primer trimestre de gestación.

En nuestro estudio encontramos valores marginales de asociación entre el nivel socioeconómico bajo (NSE) y LH+/-PH aislado, el análisis estuvo basado en la escolaridad materna, escolaridad paterna y trabajo del padre, probablemente estos resultados estén relacionados con variables confundentes como la exposición a teratógenos en el primer trimestre del embarazo, cambio de paternidad o edad materna. En relación a la literatura en población escocesa se describió una PN por cada 10.000 RNV de 8.90 en el NSE más bajo en contraste con el NSE alto (PN:3.40/10.000 RNV) estos resultados fueron atribuidos a los bajos niveles de educación, tabaquismo materno y la mayor incidencia de infecciones durante el embarazo por las condiciones de la vivienda (Mossey P., et al 2007), mientras que en una publicación europea (basada en datos del EUROCAT) no se encontró ninguna asociación con LH+/-PH aislado con NSE altos, medios ni bajos, solo se relacionó el NSE bajo con anomalías del sistema respiratorio (Morales M, et al, 2009), descartando asociaciones con otras MC.

Respecto a las características antropométricas al nacimiento de los casos el peso se vio afectado, mientras que la talla y el perímetro cefálico no, estos datos fueron confirmados al ser controlados por edad gestacional, en este sentido los casos con LH aislado mostraron una diferencia de peso de 111 gramos en comparación con sus controles ( $p:0.04$ ) y los casos con LH+PH aislado mostraron una diferencia de peso de 166 gramos ( $p:<0.0001$ ). Para la talla solo se obtuvieron DES para LH+PH (0.82 cm) con una  $p:<0.02$  a diferencia de los casos con LH aislado, sin embargo al analizar esta variable por separado para cada sexo llamó la atención que el peso para LH aislado fue significativamente menor en casos masculinos ( $p:0.03$ ), pero no en el sexo femenino ( $p:0.06$ ), mientras que para LH+PH en ambos sexos se observaron DES ( $p:<0.0001$ ) confirmando el hallazgo previo en relación al efecto que ejerce la presencia de LH o LH+PH sobre esta variable



antropométrica. Al no encontrar DES para la talla y el PC al contrastarlas con el mismo sexo se confirmaría que la única variable antropométrica afectada por esta MC es el peso en los RNV con LH+PH aislado, estos resultados podrían explicarse por su gravedad respecto a la extensión de la hendidura, comprometiendo la ganancia ponderal del producto en etapas intrauterinas y extrauterinas. Se ha propuesto que el efecto deletéreo en la ganancia ponderal prenatal afectaría a corto plazo la ganancia estatural (Bonaiti et al. 1982). En la literatura no se menciona que esta MC se relacione a alteraciones de peso al nacimiento, por ejemplo en población china se describió que el 80% de los casos (controlados con la edad gestacional) pesaron entre 2500-3500 gramos (Zarate Y.A. et al, 2010), sin embargo se ha descrito una asociación positiva para la relación inversa, es decir; que es más frecuente observar LH+/-PH en RNV con peso bajo ( $\leq 2500$  g) o muy bajo ( $\leq 1500$  g) (Bonaiti et al. 1982; Wyszynski y Wu, 2002).

En relación a la edad gestacional el 83.29% de los casos estuvo entre las 37 y 41 semanas de gestación (SDG), en los controles el 92.57% estuvo situado dentro de este rango de edad gestacional ( $p:0.05$ ), los RNV entre 33-34 SDG fueron los menos frecuentes en los casos (3.24%) y en los controles (0.84%) ( $p:0.0004$ ). Llama la atención la mayor frecuencia de casos con edades gestacionales menores, al respecto en RNV chinos con LH+/-PH se describe que el 79.15% de ellos tuvo entre 37-40 SDG al nacimiento, el 17.14% fue registrado como nacimiento pretérmino (28-36 SDG) y el 3.71% tenía 41 o más SDG (Wang W., et al, 2009). Estos datos podrían sugerir que los productos con LH+/-PH aislado tienen una mayor predisposición a edades gestacionales menores y probablemente a prematurez, Wyszynski y Wu, 2002; Genisca et al., 2009 reportaron resultados similares describiendo una mayor prevalencia de HOF en niños de pretérmino ( $\leq 36$  SDG). No existen otros reportes referidos a LH+/-PH y prematurez, sin embargo de acuerdo a las publicaciones basadas en estudio de RNV se observa que más del 85% de los casos son de término.

La edad materna ha sido ampliamente estudiada como un FR para varias MC, en nuestro estudio al evaluar el efecto de la edad materna igual o mayor a 30 años se obtuvo una RM:1.30 (IC95%:1.04-1.64,  $\chi^2:5.65$  ( $p:0.02$ ) para los casos de LH+PH aislado mientras que para los casos de LH aislado no encontramos DES. Por su parte Kiryluk A., et al, 2008. Bille C., et al 2005 describieron DES para la edad materna avanzada (>35 años) mientras que otros como Yang Q., et al 2007 reportaron resultados sin DES para edad materna avanzada, por consiguiente la literatura muestra resultados contradictorios respecto a la edad materna y su efecto como FR para LH+/-PH aislado, en este contexto en nuestro estudio observamos la presencia de otros factores de riesgo propios de las características reproductivas maternas como el orden de gestación igual o mayor a 5, este último al ser controlado por quinquenios de edad materna demostró ser independiente de dicha variable.

Respecto al cambio de paternidad como probable FR observamos cifras significativas para los casos con LH+PH aislado (RM:1.78 IC95%:1.23-2.59,  $\chi^2:9.78$ ,  $p:0.001$ ), sin embargo en la literatura no encontramos reportes similares para esta MC, pero se han descrito para otras MC como la gastrosquisis (Zhang Z., et al, 2007) y efectos adversos durante el embarazo y el parto como preclampsia, retardo de crecimiento intrauterino y parto pretérmino (Zhang Z., et al, 2007). Sobre su relación etiológica se ha postulado en otras MC dos probables efectos: i) una interacción de factores autoinmunes en respuesta a los antígenos de la nueva pareja y ii) la necesidad de adaptación a un nuevo ambiente mediada por la tolerancia inmunológica materna, el intercambio genético entre las nuevas parejas y el cambio de ambiente y comportamiento social (Zhang Z., et al, 2007). Actualmente se propone el cambio de paternidad como probable factor protector de recurrencia de

LH+/-PH (Christensen K., et al, 1995, Messer L., et al, 2010), sin embargo en la presente investigación en ninguno de los casos ni controles con cambio de paternidad se encontró el antecedente de uno o más hermanos (as) con LH+/-PH, lo cual no permite establecer la asociación de esta variable con el riesgo de recurrencia de esta MC,

Llaman la atención los resultados obtenidos para el orden de gestación  $\geq 5$  y paridad  $\geq 5$  que mostraron DES para LH+PH aislado independientemente de los quinquenios de edad materna con los que fueron controlados, en comparación con la literatura se han encontrado reportes similares como los resultados obtenidos por Hashimi et al., (2005) que describieron 40% de mayor riesgo de padecer LH+/-PH en mujeres con una paridad  $\geq 4$ , o el metaanálisis publicado por Viera y Oriloi (2002) quienes también encontraron un aumento en el riesgo de padecer alguna fisura orofacial en múltiparas, sin embargo la etiología de esta asociación aún no ha sido dilucidada.

La presencia de metrorragia en el primer trimestre de embarazo es un reconocido factor de riesgo para varias MC (Hall JG, 2006) y otros eventos adversos al nacimiento, en el presente estudio se observó como un FR asociado a LH+PH aislado (RM:2.05, IC95%:1.23-3.51,  $p:0.005$ ), a excepción de un solo trabajo realizado en población mexicana (RNV en Guadalajara) donde junto a antecedentes heredofamiliares de LH+/-PH fueron los únicos FR asociados a esta entidad (Pérez-Molina JJ., 1993) no se han reportado estudios sugestivos de tales efectos. Al revisar la literatura se describe que antecedentes de patologías obstétricas tales como oligohidramnios, eclampsia, *abruptio placentae* y amenaza de aborto se han asociado con un riesgo incrementado de tener hijos con fisuras orofaciales (Wyzszynski y Wu, 2002; Stoll et al., 1991), este último podría estar en relación a la presencia de metrorragia, respecto a una relación etiológica se ha propuesto la presencia de una respuesta inflamatoria en presencia de metrorragia (Wyzszynski y Wu, 2002) que podría condicionar la disrupción de ciertas vías metabólicas que condicionen MC o la coexistencia con mecanismos que desencadenen hipoxia/isquemia local (Kennet LJ., et al, 2008).

Respecto a los antecedentes familiares de esta MC la frecuencia encontrada de casos con familiares afectados fue del 14.21%, con un gradiente de riesgo de 1er a 3er grado de parentesco demostrando la participación en la etiología de esta entidad de los factores genéticos, estos datos son consistentes con observaciones realizadas en otros estudios que mencionan que el 10-17% de los casos tiene historia familiar de LH+/-PH (Martínez Frías LN., et al, 1992).

Aquellos casos con antecedentes de otras MC distintas de LH+/-PH mostraron una  $p:0.06$  (límitrofe) como FR, mientras que el grupo de casos con antecedentes familiares de LH+/-PH mostró DES con una probabilidad 6.77 veces mayor de tener LH+/-PH aislado teniendo el antecedente de 1 familiar afectado (sin tomar en cuenta el grado de parentesco). Al analizar por separado cada grado de parentesco se observó un gradiente de primer a tercer grado con LH+/-PH aislado.

Los hallazgos sobre antecedentes familiares reflejan en gran parte su etiología multifactorial, la cual está determinada por características como la severidad de la hendidura (en relación al compromiso anatómico que conlleva) y el grado de parentesco con el propósito, estos resultados fueron similares a los reportados en población danesa donde se observó una correlación entre la gravedad de la hendidura y el riesgo mayor de recurrencia en la hermandad que fue del 4.6% (IC:3.2-6.1) en casos con LH+PH bilateral en comparación con 2.5% (IC:1.8-3.2) para un caso índice con un defecto unilateral (Grosen D., et al, 2010). Según Małgorzata K., et al (2007) se ha observado que el tipo de HOF en un individuo no solo depende del tipo de esta MC en el progenitor o familiar afectado, sino que también está relacionado con el sexo del

producto, ya que de acuerdo con estos estudios si un progenitor (padre o madre) presentó LH el 14% de sus hijos (sexo masculino) y el 12% de las hijas estarían afectados por la misma entidad, mientras que si el padre o la madre tuvieron LH+PH se espera que el 40% de los productos de sexo masculino y el 33% de sexo femenino estén afectados. En población latinoamericana con antecedentes familiares de LH+/-PH se cita una RM para LH+/-PH de 8.20 (IC: 1.01-66.35) para el LH+PH bilateral, pero no se describen DES para LH+PH unilateral (Rittler M., et al 2001). Estos datos apoyan la “teoría del umbral” en las entidades multifactoriales que propone la existencia de unidades de predisposición (UP) en su etiología, dichas UD rebasarían el “umbral” condicionando la presencia de LH+/-PH, de manera que la bilateralidad y la historia familiar de HOF incrementan el riesgo de recurrencia.

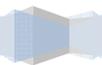
Al analizar por separado LH y LH+PH se observa que si existe en antecedente de un familiar con LH+PH la probabilidad de tener un producto con la misma MC es 28.80 veces mayor en relación a la población general, mientras que teniendo el antecedente de un familiar con LH la probabilidad es 8.63 veces mayor, esta diferencia encontrada podría indicar una variación de la recurrencia de acuerdo a la severidad (en relación a compromiso anatómico) de esta malformación, la cual presenta una mayor probabilidad de recurrencia si existe el antecedente de que la MC fue más grave, por otra parte podría estar en relación a una etiología heterogénea de estas dos entidades.

En comparación con otros estudios, nuestras observaciones no muestran que la consanguinidad en los progenitores influya en la frecuencia ni la severidad (incluyendo tipo y lateralidad) de esta MC, al respecto es bien sabido que en las entidades multifactoriales muestran un ligero incremento en su frecuencia en hijos (as) de padres consanguíneos, sin embargo este incremento no llega a ser tan evidente como en las enfermedades autosómicas recesivas.

Se ha reportado en la literatura que entre el 5 al 15% de los pares de gemelos presentan una o más MC, dicha frecuencia es mucho mayor en comparación a la encontrada en el presente estudio, llama la atención que la mayoría de los casos de concordancia entre gemelos correspondió al sexo femenino, en contraste con lo observado en el análisis de la distribución por sexo de LH+/-PH donde se encontró que el sexo más afectado era el masculino, estos datos podrían apoyar la etiología multifactorial de el LH+/-PH aislado, ya que de acuerdo a una de las características descritas para las enfermedades multifactoriales se sabe que un rasgo o entidad patológica que es más común en un sexo tiene a presentarse con mayor frecuencia entre familiares del sexo menos afectado. (Young I.D., 2007)

El componente ambiental en la etiología de LH+/-PH fue descrito por primera vez por Warkany quien reportó una asociación significativa entre la desnutrición materna y LH+/-PH, teratógenos reconocidos en la literatura asociados a hendiduras labiopalatinas son la talidomida, fenitoina, ácido valpróico y el tabaquismo materno.

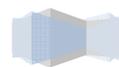
El antecedente de exposición a enfermedades agudas durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo reconocido para varias MC, en el presente estudio se encontró una asociación significativa con dicho antecedente tanto para LH aislado como para LH+PH aislado, las enfermedades agudas más frecuentes fueron las infecciones de vías respiratorias altas ( $\chi^2:6.76, p:0.009$ ), con una RM: 1.57 (1.12-2.27). Existen varias publicaciones que demuestran el efecto teratógeno de algunos virus (citomegalovirus, togavirus y herpes virus), por su parte el virus de la Influenza A es un conocido teratógeno asociado a defectos del tubo neural, de acuerdo con un estudio realizado con datos del programa de Vigilancia de anomalías congénitas de Hungría (Metneky et al., 2005) entre los años 1980–1996 se observó una



asociación entre algunos procesos infecciosos durante el embarazo (primer trimestre) y la presencia de LH+/-PH con un RM de 2.00 (IC95%:1.5-2.6) en el caso de la influenza y un RM de 1.8 (IC95%:1.4-2.2) en madres que tuvieron resfriado común, se cita además un RM de 1.9 (IC95%:1.1-3.3) en madres que padecieron herpes orofacial durante el embarazo, estos valores fueron similares a otro estudio realizado en el mismo país por diferentes autores dirigido específicamente a infecciones de vías respiratoria altas (Ács N., et al, 2006). Respecto a la posible etiología de esta asociación aún es incierta, sin embargo existen propuestas sobre el efecto de la respuesta inflamatoria hacia una infección (vías aéreas) y la predisposición a ciertas malformaciones al existir una disrupción secundaria de vías metabólicas.

Algunas enfermedades maternas crónicas se han descrito como teratógenos, tal es el caso de la diabetes mellitus, la epilepsia y la obesidad, en el presente estudio la diabetes mellitus fue la única enfermedad materna asociada a LH+PH aislado. En comparación con los resultados comentados en Estados Unidos se ha descrito un RR: 1.352 (IC:1.00–1.82) de LH+/-PH en hijos (as) de madres con DMP en comparación con hijos de madres no diabéticas, en este estudio se incluyeron madres con diabetes mellitus 1 y 2 (Janssen PA., et al, 1996). En población mexicana (RYVEMCE) no se encontraron DES para esta variable como FR para esta malformación a diferencia de los hallazgos para PH, anomalías en reducción de miembros y microcefalia. (Arteaga J., et al, 2008). Respecto a una probable relación etiológica con la diabetes mellitus la hipótesis de Pedersen (García-Patterson A., et al, 2004) postula que la hiperglucemia materna condiciona alteraciones fetales metabólicas (hiperglucemia, hiperinsulinemia) (Arteaga J., et al, 2008) las cuales podrían estar relacionadas con restricción de crecimiento intrauterino a algunas MC, dentro de las cuales podría situarse el LH+/-PH.

La exposición en el primer trimestre del embarazo a factores químicos del tipo fármacos también es un teratógeno ampliamente reconocido, en nuestro estudio observamos una asociación significativa entre el consumo de fármacos del tipo Antibióticos o combinaciones de fármacos como antigripales (antipiréticos, analgésicos, antihistamínicos) con LH aislado y LH+PH aislado. Llama la atención que en un estudio publicado por Puhó., et al (2007), se buscó la asociación entre el consumo materno de algunos fármacos durante la gestación y la presencia de LH+/-PH en los productos, se describen varios fármacos como antipiréticos y antibióticos de los cuales las asociaciones más significativas para un incremento de riesgo de LH+/-PH apuntaron a la Aminofenazona con un RM de 1.7 (IC: 1.2.-2.4), amoxicilina con RM de 15.9 (IC: 4.9-51.2), y oxprenolol RM 4.2 (IC: .8-10.0). Respecto a estos resultados no contamos con los nombres genéricos de los antibióticos consumidos, por lo que se dificulta el análisis puntual de esta variable, es importante hacer notar que en la muestra estudiada no se observaron casos ni controles expuestos a corticoides ni antiepilépticos. Se ha reportado que los algunos antibióticos específicos tienen la capacidad de interrumpir vías metabólicas específicas lo que podría sugerir un posible mecanismo en el origen de las HOF, sin embargo en las hojas de recolección del RYVEMCE no se especifican los nombres genéricos de los antibióticos utilizados para tener una aproximación al fármaco utilizado. Si bien varios fármacos tienen la clasificación A de la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) existen otros en los que se ha descrito un mecanismo teratogénico, como el Trimetopim que antagoniza el metabolismo de los folatos, síntesis de purinas y DNA, por otra parte algunos compuestos antigripales tienen antivirales como la amantadina que en ciertas especies animales ha demostrado efectos teratogénicos y embriotóxicos correspondiendo a la clasificación C de la FDA, por último el mecanismo

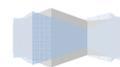


de hipoxia ha demostrado un papel importante en la presencia de hendiduras labiopalatinas en modelos animales expuestos en etapa embrionaria a antiepilépticos al bloquear canales de potasio de comunicación intercelular (Kenet LJ., et al, 2008).

En relación a los factores físicos en el presente estudio se encontraron DES para los casos con LH+PH expuestos a factores físicos en general, sin embargo al revisar detalladamente cada factor físico ninguno mostró DES por separado, en la literatura son pocos los estudios que incluyen en sus análisis la exposición a estos, de hecho no se ha encontrado en la literatura estudios sobre exposición a radioterapia y su relación con LH+/-PH aislado.

Sobre la exposición ocupacional de las madres las más frecuentes en casos y controles fueron: Trabajo en el hogar, servicio doméstico y servicios administrativos, de estos solo el antecedente de trabajo en servicio doméstico demostró DES entre casos y controles, al contrastar estos resultados con otros estudios un trabajo realizado en EEUU propuso la existencia de una asociación entre hijos con LH+/-PH de madres dedicadas a la cocina, sin embargo este estudio fue realizado en población Norteamericana e hispana, en esta última fue donde se encontró una frecuencia mayor, lo que podría atribuirse a la variación por etnia más que a la ocupación sugiriendo un efecto de variable confundente (Brender JD., et al, 2008). Respecto a la exposición ocupacional paterna las más frecuentes en orden descendente fueron Agropecuaria, construcción y comerciantes, de estas se encontraron DES para padres de casos que se dedicaban a la agropecuaria (que por definición incluye el trabajo con ganadería y/o agricultura), resultados similares se describen en un estudio realizado en China cuyos autores encontraron una asociación significativa con exposición a los agroquímicos RM:1.9 (IC95%:1.1-3.5) y solventes RM:7.9 (IC:1.8-44.9) (Bianch F., et al, 1997) sugiriendo la participación de xenotóxicos en la etiología de esta MC.

En conjunto en el presente estudio la existencia de variables no tomadas en cuenta en la hoja de datos del RYVEMCE como son el nivel nutricional materno, consumo de tabaco y/o alcohol, especificación de los posibles teratógenos como los fármacos utilizados (respecto al nombre genérico) y el diagnóstico específico de las enfermedades agudas y/o crónicas se constituye en una debilidad del presente estudio ya que son factores de riesgo probablemente asociados a esta MC descritos por la literatura en otros países. Respecto a las fortalezas de esta investigación el tamaño de muestra utilizado 1008 casos y 1008 controles permitió determinar con mayor precisión la prevalencia al nacimiento y estratificar la muestra con relación a diferentes variables e identificar los factores de riesgo propios de población mexicana, además se contó con datos confiables al realizarse entrevistas directas con las progenitoras en etapa puerperal. Por otra parte se excluyeron pocos casos (por los criterios de inclusión) y en promedio se perdió menos del 1.5% de los casos (que no tenían especificado unos o más datos analizados en el estudio) lo cual minimiza el riesgo de sesgos de selección de muestra.



## 7.0 CONCLUSIONES.

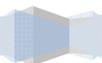
En resumen; el labio hendido con o sin paladar hendido aislado es una de las MC más frecuente en RNV mexicanos, presenta predilección de afección por el sexo masculino y se manifiesta con mayor frecuencia con hendiduras labiopalatinas de lateralidad izquierda. El LH aislado representa un cuarto de los casos y muestra predilección por la forma incompleta (que no penetra la narina), mientras que el LH+PH aislado correspondiente a los tres cuartos restantes y se asocia más frecuentemente a LH completo con afección palatina de las estructuras blanda y ósea.

Los subtipos de LH+/-PH aislado como son LH aislado y LH+PH aislado presentan características epidemiológicas propias como los factores de riesgo encontrados, que para LH fueron: Antecedentes familiares de LH+/-PH y antecedente de infecciones agudas y/o consumo de fármacos (antibióticos y/o analgésicos – antipiréticos- o antihistamínicos).

Para LH+PH aislado se identificaron 3 grupos de factores de riesgo como son: Antecedentes familiares de LH+/-PH, características reproductivas de la madre como el orden de gestación igual o mayor a 5, paridad igual o mayor a 5, cambio de paternidad y características ambientales como la exposición en el primer trimestre a infecciones respiratorias (virales y/o bacterianas), uso de antibióticos solos o en combinación con analgésicos y/o antihistamínicos. Los antecedentes familiares pueden ser vistos en relación a factores genéticos y ambientales (asumiendo que las familias al margen de compartir un porcentaje de carga genética comparten también la exposición ambiental respecto a las costumbres, cultura y alimentación entre otros), mientras que las características ambientales (reportados previamente en varios estudios como probable teratogenicidad) podrían estar condicionadas a su vez por otras morbilidades tal vez no registradas en las hojas de datos o tener relación con una respuesta inflamatoria o episodios de hipoxia/isquemia local del organismo gestante que condicione la MC (Kennet LJ., et al, 2008) e incluso relacionarse con la disrupción de vías metabólicas .

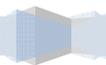
El hecho de que existan características epidemiológicas propias para LH y para LH+PH respecto a los factores de riesgo indicaría que este grupo de MC podría ser heterogéneo en su etiología y patogenia, ya que a pesar de contar con una muestra de menor proporción de casos de LH respecto a los casos de LH+PH los resultados reportados no se modificaron a pesar de haber utilizado 2 controles para cada caso de LH (como método de control para una muestra pequeña), propuestas similares han sido citadas por Harville EW., et al (2005) y Jugessur A., et al (2009) en referencia a una probable etiología genética diferente al haber observado riesgos de recurrencia variables en presencia de LH en comparación con LH+PH, sugiriendo incluso su análisis como entidades distintas, por su parte Rittler M., et al (2008) describió asociaciones con otras MC distintas para LH y para LH+PH argumentando la posible existencia de mecanismos distintos en la etiología de esta MC.

Dentro de este contexto la literatura en general propone que la mayoría de los casos de LH+/-PH son debidos a herencia multifactorial, donde existe una interacción de factores ambientales y genéticos en su etiología, el presente trabajo reafirma el concepto respecto a los FR asociados como una red multicausal. Los estudios sobre la interacción gen-ambiente en la etiología de LH+/-PH han permitido mejorar la perspectivas de diagnóstico y prevención de esta MC. De manera



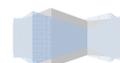
preventiva, es evidente que evitar exposiciones comunes en el embarazo como infecciones de vías respiratorias o consumo de antibióticos podría disminuir el riesgo de tener un producto afectado, respecto a el tratamiento médico con antibióticos o antigripales el riesgo - beneficio debe ser evaluado de forma personal.

Llama la atención que existan pocos trabajos con enfoque epidemiológico en RNV sobre esta MC en México, consideramos recomendable el estudio de otras poblaciones tanto a nivel nacional como internacional para aumentar los conocimientos clínicos, genéticos, epidemiológicos y preventivos de esta MC.

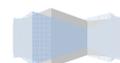


## 8.0 BIBLIOGRAFÍA

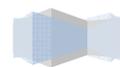
- **Ács N.** A possible association between acute infectious diarrhea in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring, population-based case-control study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010,43:654-67.
- **Ács N, Bánhidly F, et al.** Acute respiratory infections during pregnancy and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Congenital Anomalies* 2006, 46: 86-96
- **Alderman E, Zamudio S et al.** Increased Risk of Craniosynostosis with Higher Antenatal Maternal Altitude. *International Journal of Epidemiology* 1995, 24(2):420-427. Castilla EE, Orioli EM, et al. Monthly and Seasonal Variations in the Frequency of Congenital Anomalies. *International Journal of Epidemiology* 1990,19: 399-404.
- **Amini H, Axelsson O, et al.** The Swedish Birth Defects Registry: Ascertainment and incidence of spina bifida and cleft lip/palate. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009, 88: 654-659.
- **Andrew OM, Morriss-Kay GM.** Genetics of craniofacial developments and malformation. *Nature* 2001, 458-468.
- **Arakeri G, Aralai K et al.** Cleft lip and palate: An adverse pregnancy outcome due to undiagnosed maternal and paternal celiac disease. *Med Hypotheses* 2010, 047: 2-6.
- **Armendares S, Lysker R.** Análisis Genético de labio y paladar hendidos y paladar hendido solo. Estudio en una población mexicana. *Revista de Investigación Clínica* 1974, 26:317-332.
- **Arteaga J, Mutchinick OM, et al.** Diabetes, embarazo y defectos al nacimiento. *Revista de investigación clínica* 2008, 60(2):107-114.
- **Arteaga J, Mutchinick OM, et al.** Empleo de anticonvulsivantes en madres epilépticas y espectro de malformaciones congénitas. Presentación en XV Congreso de la Asociación de Mexicana de Genética Humana. Oaxaca- México. 2007
- **Artama M, Ritvanen A, et al.** Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *International Journal of Epidemiology* 2006,35:280-287.
- **Avila J, Jezewski P, et al.** PVRL1 Variants Contribute to Non-Syndromic Cleft Lip and Palate in Multiple Populations. *American Journal of Medical Genetics A* 2006, 140(23): 2562-2570.
- **Base de datos del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE)**, enero 1978-septiembre 2009, México. D.F., datos obtenidos en marzo 2010.
- **Beriaghi S, Myers SL, et al.** Cleft lip and palate: association with other congenital malformations. *Journal of Clinical Pediatrics Dental* 2009, 33(3):207-210.
- **Beiraghi S, Nath SK et al.** Autosomal Dominant Nonsyndromic Cleft Lip and Palate: Significant Evidence of Linkage at 18q21.1. *The American Journal of Human Genetics* 2007, 81:180-189.
- **Bhattacharya S, Khanna V, et al.** Cleft lip: The historical perspective. *Indian Journal of Plastic Surgery* 2009,42:.4-8
- **Bianch F, Cianciulli D,et al.** Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study . *Occupational and Environmental Medicine* 1997;54:223-228
- **Bille C, Skyttthe A, et al.** Parent's Age and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology* 2005,16(3):311-317.



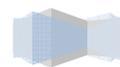
- **Blanco DF.** Incidence of Cleft Lip and Palate in the Northeast of Mexico: A 10-Year Study. *Source Journal of Craniofacial Surgery* 2003, 14(4):533-537.
- **Brender JD, Suarez L, et al.** Parental occupation, Hispanic ethnicity, and risk of selected congenital malformations in offspring. [Ethnic Disease](#) 2008,18(2):218-24.
- **Bonaiti C, Briard ML.** An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I Epidemiology and frequency in relatives. *Journal of Medical Genetics* 1982; 19: 8-15.
- **Calzolari E, Bianchi F, et al.** Epidemiology of Cleft Palate in Europe: Implications for Genetic Research. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2004, 41(3):244-230.
- **Carey JC, Cohen M, et al.** Elements of morphology: Standard Terminology for the lips, mouth, and oral region. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2009, 149:77–92
- **Carinci F, Pezzeti F, et al.** Genetics of Nonsyndromic Cleft Lip and Palate: A Review of International Studies and Data Regarding the Italian Population. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2000,37(1): 33-41.
- **Carinci F, Scapoli L, et al.** Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: An update. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007, 71:1509—1519.
- **Carmichael SL, Ma C, et al.** Socioeconomic Measures, Orofacial Clefts, and Conotruncal Heart Defects in California. *Birth Defects Research (Part A)* 2009,85:850–857.
- **Carmichael SL, Shaw GM, et al.** Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007,197:585-587.
- **Castilla EE.** Letter to the editor. Liu Q, Yang M L et al. A simple and precise classification for cleft lip and palate: a five digit numerical recording system. *Cleft Palate Craniofacial Journal* 2007, 44:465-8.
- **Castilla EE, López Camelo JS, et al.** Altitude as a risk factor for congenital anomalies. [American Journal of Medical Genetics](#) 1999,86(1):9-14.
- **Central Intelligence Agency:** Available on line:<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2018.html>. Firt H et al. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. 1era Ed. Ed. Oxford University Press. 2005. P 74-77
- **Cedergren M, Kallen B.** Maternal Obesity and the Risk for Orofacial Clefts in the Offspring. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2005, 42(4):367-372.
- **Chevrier C.** Fetal and Maternal MTHFR C677T Genotype, Maternal Folate Intake and the Risk of Nonsyndromic Oral Clefts. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007, 143:248–257
- **Chevrier C.** Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. *Occupational Environment Medicine* 2006,63:617–623.
- **Christensen K, Mitchell L.** Familial Recurrence-Pattern Analysis of Nonsyndromic Isolated Cleft Palate-A Danish Registry Study. *American Journal of Human Genetics* 1996, 58:182-190.
- **Christenten K, Smidth ME, et al.** Absence of an Environmental Effect on the Recurrence of Facial-Cleft Defects. *The New England Journal of Medicine* 1995, 333:161-165.



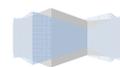
- **Clouthier D, Gray J, et al.** Micromanaging Palate Development. *Perspective Speech Sciences Orofacial Disorders* 2008, 18(2): 62–72.
- **Cooper M, Ratay J, et al.** Asian Oral-Facial Cleft Birth Prevalence. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2006, 43(5):580-590.
- **Cordier S, Bergeret A, et al.** Congenital Malformations and Maternal Occupational Exposure to Glycol Ethers. *Epidemiology* 1997, 8(4):355.
- **Coupland MA, Coupland AL.** Seasonality, incidence, and sex distribution of cleft lip and palate births in Trent Region, 1973-1982. [Cleft Palate Journal](#) 1988;25(1):33-7.
- **Dávalos F, et al.** Embriología y Genética. Departamento de Embriología. Facultad de Medicina. UMSA. 1ed.La Paz-Bolivia.1990. 237-249
- **De la Vega, Martínez E.** Abstract : Seasonal variation in the incidence of cleft lip and palate based on the age of conception. [Public Health Sci Journal](#) 2006, 25(4):343-346.
- **DeRoo L, Willcox A, et al.** First-Trimester Maternal Alcohol Consumption and the Risk of Infant Oral Clefts in Norway: A Population-based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology* 2008,168:638–64
- **De Wals P.** Registration of congenital anomalies in EUROCAT centres 1978-1983. Ed. CABAY. Louvaine. Bélgica. 1985
- **Diccionario Mosby de Medicina,** Enfermería y Ciencias de la Salud, Editorial: Elsevier España. 6ª ed.2004
- **Dolk H.** A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Special report. European surveillance of congenital anomalies. EU-Commission Public Health Directorate Programme of Community Action on Rare Diseases and WHO Collaborating Centre for the Epidemiology Surveillance of Congenital Anomalies. Special Report. Ed.1. april 2004.
- **García-Patterson A, ErdosainL, et al.** In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004, 47:509–514
- **Genisca JE, Frías JL, et al.** The National Birth Defects Prevention Study. Orofacial Clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *American Journal of Medical Genetics (Part A)* 2009, 149A: 1149-1158.
- **Gonçalves L, Koifman P, et al.** Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Oral Research* 2009, 23(1):31-37.
- **Gonzalez B, López ML, et al.** Oral Clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. *Journal of Oral Science* 2008, 50(2):123-129.
- **Grosen D, Chevrier C, et al.** A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *Journal of Medical Genetic* 2010,47(3): 162–168.
- **Guizar J, et al.** Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. Ed. Manual Moderno. 3era ed. 2001: 337- 343.
- **Hall JG, et al** Human malformations and related anomalies. 2da ed. Ed. Oxford University Press.2006. 349-405



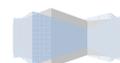
- **Harville EW, Wilcox AJ, et al.** Cleft Lip and Palate versus Cleft Lip Only: Are They Distinct Defects?. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:448–453
- **Hashimi SS, Waller DK, et al.** Prevalence of Nonsyndromic Oral Clefts in Texas: 1995-1999. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 134A: 368-372
- **Hsieh EY, Yeh RF, et al.** Cleft Lip With or Without Cleft Palate: Frequency in Different Ethnic Populations From the UCSF Craniofacial Clinic. *American Journal of Medical Genetics* 2007, Part A (143A):2347–2351
- **Ibarra B.R, Mutchinick OM, et al.** La altitud en malformaciones congénitas aisladas en población mexicana. Libro de resúmenes del XVII Congreso de la Asociación de Genética Humana. Chiapas 2009.
- **Informe del RYEMCE:** “Prevalencia por 10.000 de malformaciones en un total de 1’122,705 nacimientos examinados, 1970-2008”. Departamento de Genética Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiram. 2010
- **Inc Distribooks .Diccionario de la lengua española. Ed. Larousse. 5ta edición. 2008.**
- **International Clearinghouse for birth defects surveillance and research (ICBDSR).** Annual Report. 2008 whit data for 2006. Roma, Italy
- **Janssen PA, Rothman I, et al.** Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State. *Paediatrics Perinatal Epidemiology* 1996,10:52–63.
- **Jejewski P, Vieira AR et al.** Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *Journal of Medical Genetics* 2003,40:399–407.
- **Jin JZ, Ding J, et al.** Analysis of cell migration, transdifferentiation and apoptosis during mouse secondary palate fusión. *Development* 2006,133: 3341-3347.
- **Johansen A.M, Lie AT et al.** Maternal Dietary Intake of Vitamin A and Risk of Orofacial Clefts: A Population based Case-Control Study in Norway. *American Journal of Epidemiology* 2008, 167:1164–1170
- **Jugessur A, Farlie PG, et al.** The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Diseases* 2009,15: 437–453.
- **Jugessur A, Murray J.** Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Current Opinion on Genetics and Development* 2005,15(3): 270–278.
- **Jugessur A, Shi M, et al.** Genetic Determinants of Facial Clefting: Analysis of 357 Candidate Genes Using Two National Cleft Studies from Scandinavia. *PLoS ONE* 2009, 4(4):1-10.
- **Kallen B.** Maternal Drug Use and Infant Cleft Lip/Palate With Special Reference to Corticoids. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2003,40(6):524-529.
- **Krapels I, Van Rooij I, et al.** Maternal Nutritional Status and the Risk for Orofacial Cleft Offspring in Humans. [Journal of Nutrition](#) 2004,134(11):3106-13.
- **Kenet LJ.** Recognizable patterns of human malformation, en: *Minor anomalies; clues to more serious problems and to the recognition of malformation syndromes.* 6ta ed. Ed. Elsevier. 2006. 817-835.



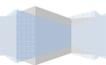
- **Kenet LJ, Webster WS, et al.** Acardiac Fetus: Evidence in Support of a Vascular/ Hypoxia Pathogenesis for Isolated Oral ClefingBirth Defects Research (Part A) 2008, 82:597–600.
- **Klotz CM, Wang X.** Revisiting the Recurrence Risk of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft PalateAm J Med Genet A 2010,152A(11): 2697–2702.
- **Li Dai, Zhu Jun, et al.** Time Trends in Oral Clefts in Chinese Newborns: Data From the Chinese National Birth Defects Monitoring Network. Birth Defects Research (Part A) 2010, 88:41-47.
- **Li Z, Ren A, et al.** High Prevalence of Orofacial Clefts in Shanxi Province in Northern China, 2003–2004. American Journal of Medical Genetics Part A 2008,146A:2637–2643.
- **Lidral AC, Moreno M, et al.** Genetic Factors and Orofacial Clefing. Seminars in Orthodocny 2008, 14(2): 103–114
- **Lidral AC, Moreno LM.** Progress toward discerning the genetics of cleft lip. Current opinion in Pediatrics 2005,17(6): 731-39.
- **Little J, Cardy A et al.** Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization 2004, 82 (3):213-220.
- **Liu Q, Yang ML, et al.** A Simple and Precise Classification for Cleft Lip and Palate: A Five-Digit Numerical Recording System. Cleft Palate–Craniofacial Journal 2007, 44(5):465-474.
- **Lorente C, Cordier S, et al.** Tobacco and Alcohol Use During Pregnancy and Risk of Oral Clefts. American Journal of Public Health 2000,90:415–419.
- **Lorente C, Cordier S, et al.** Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. [Scandinavin Journal Work Environnement Health](#) 2000,26(2):137-45
- **Mahsa MY, Honeoin MA, et al.** Priorities for Future Public Health Research in Orofacial Clefts. Cleft Palate–Craniofacial Journal 2007,44(4):351-358.
- **Małgorzata K, Kruk-Jeromini J.** Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate 2007. Medical Science Monitorization 2007, 13(5): 231-234.
- **Manna F, Pensiero S et al.** Cleft Lip and Palate: Current Status From the Literature and Our Experience. Journal of Craniofacial Surgery 2009, 20: 1383-1387
- **Marazita M, Field LL, et al.** Genome Scan for Loci Involved in Cleft Lip With or Without Cleft Palate, in Chinese Multiplex Families. American Journal of Human Genetics 2002, 71:349–364.
- **Martelli-Junior H, Vieto P, et al.** Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. Braz Oral Research 2007;21(4):314-7
- **Martinez-Frías ML.** Clinical and epidemiological analysis of malformations. American Journal of Medical Genetics 1990, 35:121-5.
- **Martinez Frias ML.** Prevalence of other birth defects among relatives of oral cleft probands. Letter to the editor. Journal of Genetics 1992, 29: 516-520.
- **Materna-Kirylyuk A, Wis'niewska K, et al.** Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population, Paediatric and Perinatal Epidemiology 2008, 23: 29–40.



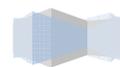
- **McInnes R, Michaud J.** Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical Genetics* 2002, 61: 248-56
- **McIntyre GT, Mossey PA.** Asymmetry of the parental craniofacial skeleton in orofacial clefting. *Journal of Orthodontics* 2002, 29:299–305.
- **Meng T, Bing S, et al.** Clinical and Epidemiologic Studies of Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in China Analysis of 4268 Cases. *Annals of Plastic Surgery* 2006, 57(3):264-270.
- **Merrit L.** Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate, Part 1. *Advances in Neonatal Care* 2005, 5(2): 64–71.
- **Messer L, Luben TJ, et al.** Urban-Rural Residence and the Occurrence of Cleft Lip and Cleft Palate in Texas, 1999-2003. *AEP* 2010, 20(1): 32–39.
- **Metneki J, Puhó T.** Maternal Diseases and Isolated Orofacial Clefts in Hungary. *Birth Defects Research (Part A)* 2005, 73:617–623
- **Mills JL, Molloy AM, et al.** Folate-Related Gene Polymorphisms as Risk Factors for Cleft Lip and Cleft Palate. *Birth Defects Research A Clinical Molecular Teratology* 2008, 82(9): 636–643.
- **Mitchell LE, Murray JC, et al.** Evaluation of Two Putative Susceptibility Loci for Oral Clefts in the Danish Population. *American Journal of Epidemiology* 2001,153(10):1007-1015.
- **Montagnoli LC, Barbieri MA, et al.** Growth impairment of children with different types of lip and palate clefts in the first two years of life: a cross-sectional study. *Journal of Pediatrics (Rio Janeiro)* 2005,81:461-5.
- **Morales M, Nohr EA, et al.** Socio-occupational status and congenital anomalies. *European Journal of Public Health* 2009,19(2):161–167.
- **Mossey P.** Epidemiology underpinning research in the aetiology of orofacial clefts, *Orthodontic Craniofacial Research* 2007, 10:114–120
- **Mostowska A, Hozyasz K, et al.** Association between Genetic variants of Reported Candidate Genes or Regions and Risk of Cleft with or without Cleft Palate in the Polish Population. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2010, 88:538-545.
- **Murray J.C, Min S et al.** Review on Genetic Variants and Maternal Smoking in the Etiology of Oral Clefts and Other Birth Defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008,84(1): 16–24
- **Mutchinick OM. et al.** Manual Operacional del RYVEMCE. Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiram. 2005
- **Nussbaum R.L, McInnes R.R. et al.** Genética en Medicina, en: Herencia Multifactorial. 7ma edición. Ed. Elsevier Masson. 2008. 151-159.
- **Omo-Aghoja VW, Omo-Aghoja LO, et al.** Antenatal determinants of oro-facial clefts in Southern Nigeria. *African Health Sciences* 2010,10(1):33-39.
- **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)**, <http://www.tigem.it/local/OMIM/omim.html> (OFC1 [MIM 119530], OFC2 [MIM 602966], OFC3 [MIM 600757]).



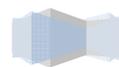
- **Park J.** MSX1 Polipmorphism associated with risk of oral cleft in Korea: Evidence from case-parent trio and case control studios. *Yonsei Medical Journal*, 48,1, 2007
- **Pham A, Tollefson TT.** Cleft Deformities in Zimbabwe, Africa. *Archives of Facial Plastic Surgery* 2007,9(6):385-391
- **Pegelow M, Peyrard-Janvid M, et al.** Familial non-syndromic cleft lip and palate — analysis of the IRF6 gene and clinical phenotypes. *The European Journal Orthodontics* 2008,30(2):169-175.
- **Pérez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, et al.** The prevalence and risk factors of cleft lip and cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, Mexico. *Boletín Medico del Hospital Infantil de México* 1993, 50(2):110-113.
- **Poletta F, Castilla EE, et al.** Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007, 143A:3216–3227
- **Puhó EU, Szunyogh M, et al.** Drug Treatment During Pregnancy and Isolated Orofacial Clefts in Hungary. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2007,44(2): 194-203.
- **Reardon W et al.** *The Bedside Dysmorphologist*. 1era ed. Ed. Oxford University Press. 2008. 108-110 y 120-121
- **Rittler M, Liascovich R, et al.** Parental Consanguinity in Specific Types of Congenital Anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 2001,102:36-43.
- **Rittler M, López-Camelo JS, et al.** Preferential Associations Between Oral Clefts and Other Major Congenital Anomalies, *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2008, 45(5):252-260.
- **Rodríguez Dehli C, Mosquera T, et al.** Epidemiología de las fisuras labiales y palatinas durante los años 1990–2004 en Asturias. *Anales de Pediatría* 2009, 7(13):1-6.
- **Rojas A, Reutter H, et al.** Genetic Risk factors for nonsyndromic clep lip with or with out cleft palate in a Mesoamerican population: Evidende for IRF6 and variant al 8q24 and 10q25. *Birth Defects Research (Part A) : Clinical and Molecular Teratology* 2010, 88:535-537.
- **Sadler T, et al.** *Lagman’s Medical Embriology*. 10ma ed. Ed Lippicot Williams & Wilkins. 2007. 271-17.
- **Sárközi A, Wyszynski D, et al.** Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health* 2005, 5:1-6.
- **Shaw GM, Croen LA, et al.** Isolated oral cleft malformations: Associations with maternal and infant characteristics in a California population. *Teratology* 1991, 43: 225-228.
- **Shaw G, Nelson V, et al.** Maternal Occupational Chemical Exposures and Biotransformation Genotypes as Risk Factors for Selected Congenital Anomalies. *American Journal of Epidemiology* 2003,157:475–484.
- **Sheng-jun LU.** A preliminary study on the teratogenesis of dexamethasone and the preventive effect of vitamin B12 on murine embryonic palatal shelf fusion in vitro. *Science B* 2008, 9(4):306-312
- **Shi M, Wehby GL, et al.** Review on Genetic Variants and Maternal Smoking in the Etiology of Oral Clefts and Other Birth Defects. *Birth Defects Research C Embryo Today* 2008, 84(1): 16–29
- **Shotelersuk V, Ittiwut C.** Maternal 677CT/1298AC genotype of the MTHFR gene as a risk factor for cleft lip. *Journal of Medical Genetics* 2003,40:1-4.



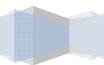
- **Schutte B, Murray J et al.** The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetics* 1999, 8 (10):1853-59.
- **Siffel C, Alversson CJ, et al.** Analysis or seasonal variation of birth defects in Atlanta. *Birth Defects Research (Part A)* 2005, 73:655–662.
- **Sivertsen A, Willcox A, et al.** Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 2008, 336(7641):432-434.
- **Spilson SV, Kim HJ, et al.** Association Between Maternal Diabetes Mellitus and Newborn Oral Cleft. *Annals of Plastic Surgery* 2001, 47(5):477-452
- **Stanier P, Moore GE.** Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Human Molecular Genetics* 2004, 13:73-81.
- **Stoll C, Alembik Y, et al.** Associated Malformations in Patients With Oral Clefts. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007, 143A:2463–2465.
- **Tan KB, Tan KH et al.** Cleft deformities in Singapore: a population-based series 1993–2002. *Singapore Medical Journal* 2008, 49(9) : 710-715.
- **Tolarova M, Cervenka J.** Classification and Birth Prevalence of Orofacial Clefts, *American Journal of Medical Genetics* 1998, 75:126–137.
- **Tresserra L.** Labio leporino: Evolución histórica. *Revista de la asociación médica brasileira. Llucanés.*
- **Trigos I, Guzmán ME, et al.** Análisis de la incidencia, prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México. *Cirugía Plástica* 2003;13(1):35-39.
- **Van Rooij IM, Vermeij-Keers C, et al.** Does the Interaction between Maternal Folate Intake and the Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms Affect the Risk of Cleft Lip with or without Cleft Palate? *American Journal of Epidemiology* 2003,157:583–591
- **Vallino-Napoli LD, Riley MM, et al.** An Epidemiologic Study of Isolated Cleft Lip, Palate, or Both in Victoria, Australia From 1983 to 2000. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2004,41:185-194.
- **Vieira A et al, Ávila JR, et al.** Medical Sequencing of Candidate Genes for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate. *PLoS Genetics* 2005,1(6):651-658
- **Vieira AR, Karras JE, et al.** Genetic origins in a South American clefting population. *Clinical Genetics* 2002,62: 458–463.
- **Vieira A.R.** Association between the Transforming Growth Factor Alpha Gene and Nonsyndromic Oral Clefts: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology* 2006,163:790–810.
- **Viera A.R., Orioli I.M.** Birth order and oral clefts: a meta analysis. *Teratology* 2000; 66: 325-329.
- **Villamor E, Sparen E, et al.** Weight Change, Interpregnancy Interval, and Oral Clefts, *American Journal of Epidemiology* 2008,167:1305–1311
- **Walker S, Mattick R, et al.** Abnormal tooth size and morphology in subjects with cleft lip and/or palate in the north of England. *European Journal of Orthodontics* 2009, 31:68–75.



- **Wang W, Guan P, et al.** Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2009, 23:310–320.
- **Wantia N, Rettinger G.** The Current Understanding of Cleft Lip Malformations. *Facial plastic surgery* 2002,18(3):147-153.
- **Weinberg SI, Neiswanger K, et al.** The Pittsburgh Oral-Facial Cleft Study: Expanding the Cleft Phenotype. Background and Justification. *Cleft Palate–Craniofacial Journal* 2006, 43(1):7-18.
- **Weinberg SI.** Rethinking Isolated Cleft Palate: Evidence of Occult Lip Defects in a Subset of Cases. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008, 146A:1670–1675.
- **World Health Organization** (2005) Typical orofacial clefts cumulative data by register. Available on line at [http://www.who.int/genomics/anomalies/cumulative\\_data/en/](http://www.who.int/genomics/anomalies/cumulative_data/en/)
- **Wyszynski D et al.** Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996, 53:309-317
- **Wyszynski D.F. y Wu T.** Prenatal and Perinatal Factors Associated With Isolated Oral Clefting. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2002, 39: 370-375.
- **Yang J, Carmichael L, et al.** Socioeconomic Status in Relation to Selected Birth Defects in a Large Multicentered US Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology* 2008,167:145–154.
- **Yang Q, Wen SW, et al.** Paternal age and birth defects: how strong is the association?. *Human Reproduction* 2007, 22(3):696–701.
- **Young DL, Schneider RA, et al.** Genetic and Teratogenic Approaches To Craniofacial Development. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 2000, 11:303-318
- **Young I.D.** Poligenic and Multifactorial Inheritance, en: *Introduction to risk calculation in genetic counseling.* 3era ed. Ed, Oxford University Press. 2007. 136-137.
- **Zarate Y, Lisa J. et al.** Evaluation of Growth in Patients With Isolated Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Pediatrics* 2010,125; 543-549.
- **Zhang J, Patel G.** Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. *Pediatrics and Perinatal Epidemiology* 2007, 21(1): 46–57
- **Zhiwen L, Jianmeng L, et al.** Maternal Passive Smoking and Risk of Cleft Lip With or Without Cleft Palate *Epidemiology* 2010,21(2):240-242.
- **Zhu H, Kartiko S, et al.** Importance of gene–environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clinical Genetic* 2009,75: 409–423.



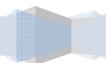
# ANEXOS



## ANEXO 1.

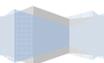
### ABREVIATURAS

- **ACASS:** Sistema de Vigilancia de anomalías congénitas de Alberta
- **BCHSR:** Registro de Salud de Colombia británica
- **BDES:** Red de Vigilancia y Epidemiología de Defectos Congénitos de Texas
- **CBDMN:** Red China de Monitoreo de defectos al nacimiento
- **DES:** Diferencias estadísticamente significativas
- **DMP:** Diabetes mellitus preexistente
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **ECEMC:** Estudio Español de Malformaciones Congénitas
- **ECLAMC:** Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas
- **EUROCAT:** Registro Europeo de Anomalías Congénitas y Gemelos
- **FCE:** Factor de crecimiento epidérmico
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FR:** Factor de riesgo
- **G-A:** Genético ambiental
- **HOF:** Hendiduras orofaciales
- **ICBDSR:** International Clearinghouse Birth Defects Surveillance Registry (Registro y Vigilancia Internacional Clearinghouse de defectos al nacimiento)
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **IPDTC:** Base perinatal Internacional de defectos orofaciales
- **JAOG:** Japanese association of obstetric and Gynecologist. (Asociación Japonesa de Ginecólogos Obstetras )
- **LH :** Labio hendido
- **LH+PH:** Labio hendido con paladar hendido.
- **LH+/-PH:** labio hendido con o sin paladar hendido
- **MACDP:** Programa Metropolitano de Atlanta de Defectos Congénitos
- **MC:** Malformaciones congénitas
- **msnm:** Metros sobre el nivel del mar
- **NE:** No especificado
- **NOS3:** Oxido nítrico sintasa 3
- **OFC1 (1-11):** Orofacial cleft-1 (1-11)
- **OMIM:** On line inheritance mendelian in men (Herencia mendeliana del humano en línea)
- **OMS:** Organización Mundial de la salud
- **PG:** Población General
- **PH:** Paladar Hendido
- **PN:** Prevalencia al Nacimiento
- **RN:** Recién nacido
- **RNV:** Recién nacidos vivos
- **RDCA:** Registro de Anomalías Congénitas de Asturias
- **RM:** Razón de momios
- **RO:** Riesgo de ocurrencia
- **RR:** Riesgo Relativo
- **RYVEMCE:** Registro y Vigilancia de Malformaciones Congénitas Externas
- **TGFA:** Factor de crecimiento transformante alfa
- **TGFb:** Factor de crecimiento transformante beta
- **UBDN:** Red de defectos al nacimiento de Utah
- **UP:** Unidades de predisposición



**ANEXO 2.**

**LOCALIZACION DE LOS HOSPITALES PARTICIPANTES DEL RYVEMCE EN LA REPÚBLICA MEXICANA**



ANEXO 3.

FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL RYEMCE

15110091060402774051361141177492																			
17031308541000000231506011061059111211111																			
HTAL. DR. (A)			NACIMIENTO DIA: MES: AÑO:			CORDON No. DE VASOS:													
			SEXO <input checked="" type="checkbox"/> MASC. <input type="checkbox"/> FEM. <input type="checkbox"/> INT.			Normal 2x Vena													
PESO		TALLA		NOMBRE		EXPEDIENTE		<input checked="" type="checkbox"/> VIVO <input type="checkbox"/> MUERTO											
4000		51						AL ALTA Hs. de Vida											
P.CEF. 36																			
PRESENTACION <input checked="" type="checkbox"/> CEFALICA <input type="checkbox"/> PELVICA <input type="checkbox"/> OTRA <input type="checkbox"/> NE			TIPO DE PARTO <input checked="" type="checkbox"/> SIMPLE <input type="checkbox"/> DOBLE <input type="checkbox"/> TRIPLE <input type="checkbox"/> CUADRUPLE <input type="checkbox"/> QUINTUPLE <input type="checkbox"/> NE			<input checked="" type="checkbox"/> ESPONTANEO <input type="checkbox"/> FORCEPS <input type="checkbox"/> CESAREA <input type="checkbox"/> OTRO TIPO <input type="checkbox"/> NE													
<input checked="" type="checkbox"/> MALFORMADO			CONTROL <input type="checkbox"/> SIGUIENTE <input type="checkbox"/> NO SIGUIENTE			DE:													
DIAGNOSTICOS	Labio y Paladar hendido Bilateral. 749.2 P= >40SDG T= 40SDG PC= >40SDG																		
	CERTeza <input checked="" type="checkbox"/> BUENA <input type="checkbox"/> DUDOSA EVIDENCIA: <input checked="" type="checkbox"/> CLINICA <input type="checkbox"/> RADIOL <input type="checkbox"/> CIRUGIA <input type="checkbox"/> PATOL <input type="checkbox"/> OTRA																		
MADRE		PADRE		APELLIDO		NOMBRES		CIUDAD		ESTADO		PAIS		EDAD		ESCOLARIDAD		OCUPACION	
EMBARAZO No. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15																			
PRODUCTO (*) NV NV																			
SEXO (M.F.I.) M M																			
DIA 26																			
MES 4																			
AÑO 9902																			
(*) NV: NACIDO VIVO NM: NACIDO MUERTO AE: ABORTO ESPONTANEO																			
FECHA DE COMIENZO DE CONVIVENCIA CON EL PADRE DE ESTE NIÑO																			
TODOS DEL MISMO PADRE <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																			
ESPECIFICAR																			
ULTIMA MENSTRUACION: DIA 15 MES 06 AÑO 01																			
LA MADRE CONCIBE FACIL <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																			
<input checked="" type="checkbox"/> ESTUDIOS: Eco abdominal																			
<input type="checkbox"/> TRATAMIENTOS: NO																			
OTRO MALFORMADO EN LA FAMILIA <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO																			
CONSANGUINIDAD ENTRE LOS PADRES <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO																			
GENEALOGIA																			
	Antepasados <input type="checkbox"/> EUROPEOS <input type="checkbox"/> EUROPEOS NO LATINOS <input type="checkbox"/> JUDIOS <input checked="" type="checkbox"/> MEXICANOS <input type="checkbox"/> SIRIOLIBANESES <input type="checkbox"/> NEGROS <input type="checkbox"/> ORIENTALES																		
ANTECEDENTES DURANTE EL EMBARAZO - TRIMESTRE																			
1o. 2o. 3o.																			
ENFERMEDADES AGUDAS Negadas (Solo IVU tratado con Antibiotico) 9																			
ENFERMEDADES CRONICAS Negadas 1																			
FACTORES FISICOS Negadas 1																			
FACTORES QUIMICOS Negadas 2																			
METORRAGIA Negadas 1																			
DOMICILIO MATERNO																			
ANTICONCEPTIVOS: SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> ORALES <input type="checkbox"/> INYECTABLE <input type="checkbox"/> DIU <input checked="" type="checkbox"/> TIEMPO: MESES.....AÑOS...1.																			
CONTINUO CON A.C. DURANTE EL EMBARAZO SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/> HASTA SEMANA ..... ¿CUAL?.....																			
TRABAJO ACTUAL DEL PADRE: Agente de policia Rural TIEMPO: 8 años																			
TRABAJO ANTERIOR DEL PADRE: Negado TIEMPO:																			
TRABAJO ACTUAL DE LA MADRE: Secretaria TIEMPO: 6 años																			
TRABAJO ANTERIOR DE LA MADRE: Negado TIEMPO:																			
0541																			

REGISTRO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE MALFORMACIONES CONGENITAS EXTRAS (RYEMCE)