



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE FISURA LABIAL Y/O  
PALADAR HENDIDO EN MENORES DE 15 AÑOS DEL HOSPITAL DR.  
FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE DE GUAYAQUIL, PERÍODO 2016-  
2018**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO  
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**GEANELLA DENNISSE ORELLANA CAMACHO**

**TUTOR:**

**DRA. MAGDALENA ARAY ANDRADE**

**SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE DE 2020**

## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>4</b>
1.1. ANTECEDENTES .....	4
1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA .....	8
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	10
1.4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	12
<i>OBJETIVO GENERAL</i> .....	12
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	12
1.5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	12
<i>HIPÓTESIS</i> .....	12
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i> .....	12
<b>CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
2.2. MAPA CONCEPTUAL .....	13
2.3. FISURA LABIAL Y PALADAR HENDIDO .....	14
<i>GENERALIDADES</i> .....	14
Malformaciones Congénitas .....	14
Epidemiología de las Malformaciones Congénitas .....	14
Hendiduras Orofaciales .....	14
2.4. REGIÓN BUCOFACIAL .....	15
<i>ANATOMÍA</i> .....	15
Labio .....	15
Paladar .....	15
<i>EMBRIOLOGÍA</i> .....	16
2.5. DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA .....	17
<i>DEFINICIONES</i> .....	17
Fisura Labial .....	17
Paladar Hendido .....	17
Epidemiología .....	17
Fisiopatología .....	18
2.6. CLASIFICACIÓN .....	19
<i>VARIANTES MORFOLÓGICAS</i> .....	19
2.7. FACTORES ASOCIADOS .....	20
Sexo .....	21
Etnia .....	23
Antecedentes familiares .....	24
Edad Materna .....	25
Fármacos .....	26
Infecciones .....	28
Ácido Fólico .....	30
Abortos .....	31
Hábitos de los padres (Cigarrillo y Alcohol Materno) .....	32
Lugar de Procedencia .....	35
2.8. ASPECTOS LEGALES .....	37

<b>CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA .....</b>	<b>41</b>
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	41
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	42
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> .....	42
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	43
3.3. DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	43
<i>RECOLECCIÓN DE DATOS</i> .....	43
<i>ANÁLISIS DE DATOS</i> .....	44
3.4. ASPECTOS ÉTICOS .....	45
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>47</b>
4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	47
<i>FRECUENCIAS DE FISURA LABIAL Y PALADAR HENDIDO</i> .....	47
<i>ANÁLISIS ANOVA</i> .....	53
<i>FRECUENCIAS DE FACTORES DE RIESGOS</i> .....	54
<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>69</b>
5.1. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	69
5.2. CONCLUSIONES .....	72
5.3. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.....	74
<b>ANEXOS.....</b>	<b>76</b>
<i>ANEXO 1 FORMULACION DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i> .....	76
<i>ANEXO 2 CARTA DE SOLICITUD A HOSPITAL</i> .....	78
<i>ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i> .....	79
<i>ANEXO 4 CARTA DE PERMISO HFIB</i> .....	80
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>81</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: FACTORES DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO ASOCIADOS AL PACIENTE Y A LA MADRE .....	42
TABLA 2: CODIFICACIÓN DE VARIABLES .....	44
TABLA 3: CANTIDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FISURA LABIAL Y PALADAR HENDIDO EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO .....	47

TABLA 4: NÚMERO Y FRECUENCIA RELATIVA DE VARIEDADES MORFOLÓGICAS DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO DEL AÑO 2016.....	48
TABLA 5: NÚMERO Y FRECUENCIA RELATIVA DE VARIEDADES MORFOLÓGICAS DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO DEL AÑO 2017.....	49
TABLA 6: NÚMERO Y FRECUENCIA RELATIVA DE VARIEDADES MORFOLÓGICAS DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO DEL AÑO 2018.....	50
TABLA 7: CANTIDAD DE PACIENTES EN VARIEDADES MORFOLÓGICAS FRECUENTES DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.	51
TABLA 8: FRECUENCIAS RELATIVAS DE LAS VARIEDADES MORFOLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN EL PERÍODO 2016 - 2018 .....	52
TABLA 9: ANÁLISIS ANOVA DE VARIANTES MORFOLÓGICAS DE FISURA LABIAL Y/O PALATINA.....	53
TABLA 10: ANÁLISIS CHI CUADRADO ENTRE VARIEDADES MORFOLÓGICAS MÁS FRECUENTES Y ANTECEDENTES FAMILIARES.....	57
TABLA 11: ANÁLISIS DE CHI CUADRADO ENTRE VARIEDADES MORFOLÓGICAS MÁS FRECUENTES Y EDAD MATERNA .....	59
TABLA 12: ANÁLISIS DE CHI CUADRADO ENTRE VARIEDADES MORFOLÓGICAS MÁS FRECUENTES Y FÁRMACOS CONSUMIDOS POR MADRES .....	61
TABLA 13: CANTIDAD DE PACIENTES EN CADA PROVINCIA DURANTE CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO .....	65
TABLA 14: CANTIDAD DE PACIENTES POR CANTONES DE LA PROVINCIA DEL GUAYAS EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	66

## **ÍNDICE DE GRÁFICAS**

GRÁFICA 1: FRECUENCIA DE SEXO DE LOS PACIENTES EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	55
GRÁFICA 2: FRECUENCIA DE ETNIA DE LOS PACIENTES EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	55

GRÁFICA 3: FRECUENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS PACIENTES EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO .....	56
GRÁFICA 4: FRECUENCIA DE EDAD MATERNA (POR GRUPO ETARIO) EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO .....	58
GRÁFICA 5: FRECUENCIA DE CONSUMO DE FÁRMACOS EN CADA AÑO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN .....	60
GRÁFICA 6: FRECUENCIA DE INFECCIONES (TORCH) EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	62
GRÁFICA 7: FRECUENCIAS DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	63
GRÁFICA 8: FRECUENCIA DE HISTORIA DE ABORTOS PREVIOS DE MADRES EN CADA AÑO DE LA MUESTRA DE ESTUDIO.....	63
GRÁFICA 9: FRECUENCIA DE HÁBITOS DE LA MADRE (INGESTA DE ALCOHOL Y TABACO) EN CADA AÑO DE LA MUESTRA DE ESTUDIO.....	64
GRÁFICA 10: FRECUENCIA DE PACIENTES CON FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO DE LAS PARROQUIAS DEL CANTÓN GUAYAQUIL EN CADA AÑO DEL PERÍODO DE ESTUDIO.....	67

## **ÍNDICE DE ILUSTRACIONES**

ILUSTRACIÓN 1 MAPA CONCEPTUAL SOBRE CONTENIDOS DE MARCO TEÓRICO.....	13
ILUSTRACIÓN 2: CLASIFICACIÓN CIE-10. FISURA LABIO PALATINA.....	20

ILUSTRACIÓN 3: MAPA DE LAS PARROQUIAS DE GUAYAQUIL CON MAYOR FRECUENCIA  
DE PACIENTES CON FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO .....68

**DEDICATORIA**

*“Bienaventurado el hombre que persevera bajo la prueba, porque una vez que ha sido aprobado, recibirá la corona de la vida...”*  
*~Santiago 1:12~*

### *A Dios*

A mi Padre Celestial por brindarme sabiduría y fortaleza a lo largo de mi carrera, y ser el pilar fundamental de todos mis proyectos de vida.

### *A mi familia*

Por apoyar mis sueños con su amor incondicional y siempre creer en mi.  
A mi madre, por sus consejos sobre el ámbito de las Ciencias de la Salud y compartir sus conocimientos para mi desarrollo profesional.  
A mi padre, por motivarme con entusiasmo a cada paso que doy.  
A mi hermano, quien convirtió el estrés en risas y diversión.

### *A mis profesores*

Por su tiempo y dedicación al impartir sus cátedras para aplicar lo aprendido en la práctica hospitalaria, contribuyendo en mi formación integral; especialmente a mi tutora, por su dedicación y paciencia al ser mi guía en la elaboración de este documento.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas las personas que en algún momento formaron parte del camino durante estos seis años de estudio, pero sobre todo a quienes permanecieron hasta el final.

Agradezco a todos mis amigos que me apoyaron incondicionalmente y compartieron cada uno de mis logros, con quienes compartí tardes de arduo estudio que permitieron que este sueño se haga realidad.



## CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, 17 de Septiembre de 2020

Yo, **María Magdalena Aray Andrade**, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **"FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO EN MENORES DE 15 AÑOS DEL HOSPITAL DR. FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE DE GUAYAQUIL, PERÍODO 2016-2018"**, presentado por Geanella Dennisse Orellana Camacho, estudiante de 6to año de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para la obtención del título de Médico otorgado por los miembros de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

María Magdalena Aray Andrade, M.Sc.

Docente tiempo completo Universidad Espíritu Santo

Reg. Profesional # 3962

## RESUMEN

Las malformaciones congénitas representan un problema de salud pública por la repercusión de sus secuelas en el individuo; dentro de este grupo destacan la Fisura Labial con o sin Paladar Hendido, Fisura Labial Aislada y Paladar Hendido Aislado, cada una con sus diversos tipos de presentaciones morfológicas. En la etiología de estas anomalías se han asociado diversos factores genéticos como ambientales. El objetivo del presente trabajo es analizar estos factores en pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil con diagnóstico de estas anomalías. En este estudio de tipo retrospectivo, diseño transversal y con alcance analítico se utilizaron como muestra 287 historias clínicas a través de la base de datos del centro hospitalario y se emplearon las herramientas estadísticas Excel, ANOVA y SPSS para el análisis de la información. Como resultado las variedades morfológicas más frecuentes fueron la Fisura del Paladar Blando (17,42%), Fisura del Paladar sin otra especificación (16,72%), Fisura del Paladar Duro y Blando (12,89%), Fisura Labial Unilateral (9,75%), Fisura del Paladar Duro y Fisura del Paladar con Labio Leporino Unilateral (8,36%). A partir del análisis ANOVA se determinó que las medias de estas variantes morfológicas son iguales, con base en lo cual se halló que los factores asociados predominantes de estas fueron Antecedentes Familiares, Edad Materna (18-40 años) e Ingesta de Fármacos; en los cuales no se rechaza la hipótesis nula de dependencia y sin cambios significativos entre los años del período de estudio.

***Palabras claves: Malformaciones congénitas, Fisura labial, Paladar hendido, Factores asociados.***

## **ABSTRACT**

Congenital malformations represent a public health problem due to the repercussion of their sequelae on the individual. Within this group, the Lip Fissure with or without Cleft Palate, Isolated Lip Fissure and Isolated Cleft Palate stand out, each with its different types of morphological presentations. Various genetic and environmental factors have been associated in the etiology of these anomalies. The objective of the study is to analyze these factors in patients under 15 years of aged treated and diagnosed with oral clefts at Dr. Francisco Icaza Bustamante Hospital in Guayaquil. In these retrospective, cross sectional study with an analytical scope 287 medical records were used as sample through the hospital's data base and the statistical tools Excel, ANOVA and SPSS were used for the analysis of the information. As conclusion, the most frequent morphological varieties were Cleft Soft Palate. Cleft Palate without other specification, Cleft of Hard and Soft Palate, Unilateral Cleft Lip with Cleft of Hard Palate. ANOVA analysis determined that the means of morphological variants are the same, so it was found that the predominant associated factors were Family History, Maternal Age (18 – 40 years) and Drug Intake in which the null dependency hypothesis is not rejected and they didn't reflect significant changes between each year of the study period.

***Key words: Congenital malformations, Cleft lip, Cleft palate, Associated factors.***

## INTRODUCCIÓN

El Hospital “Dr. Francisco de Icaza Bustamante” de la ciudad de Guayaquil, es la única institución de Tercer Nivel de Atención Pediátrica del Ministerio de Salud Pública en la región Costa, cuya área de Consulta Externa brinda atención a pacientes pediátricos (0 – 15 años de edad) desde 1981(1). En esta área se encuentran los consultorios para las distintas especialidades; entre ellos, dos consultorios de Cirugía Plástica ubicados en el segundo piso para la evaluación y programación de pacientes con patologías congénitas de compromiso estético-funcional.

Las malformaciones congénitas son consideradas a nivel mundial un gran problema de salud debido al impacto que sus secuelas producen en las diferentes esferas del individuo. En este grupo de patologías, destacan las Hendiduras Orofaciales constituidas por la Fisura Labial y el Paladar Hendido; las cuales, al presentar fenotipos simultáneos y las mismas necesidades finales en cuanto al cuidado, son analizadas en conjunto dentro de la mayoría de estudios.

La Fisura de Labio y Paladar Hendido representa alrededor de la mitad de las anomalías craneofaciales, con un estimado de 1 caso cada 700 nacidos vivos.(2) De acuerdo al programa de investigación por regiones “Global Burden Disease”, su prevalencia en Latinoamérica es 1.12/1000 en la Región Andina, 1.15/ 1000 en América Central, 1.67/1000 Región Sur y Tropical, respectivamente.(2) En Ecuador, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), determinó una tasa de 14.96/10.000 nacimientos.(3)

La Fisura Labial en su forma aislada, corresponde a un aproximado del 25% de este tipo de fisuras y posee una incidencia global al año de 1 cada 4000 nacidos; este tipo de anomalías puede ser unilateral o bilateral y se considera en su valoración si existe compromiso alveolar.(4) A su vez, su clasificación implica si es de carácter sindrómico o no, puesto que existe poco progreso en la identificación de la etiología de los casos no sindrómicos.(5)

El Paladar Hendido aislado, es la forma de Hendidura Orofacial más rara con una incidencia aproximada de 1.3 – 25.3 por cada 10.000 recién nacidos, siendo su mayor tasa de presentación en Canadá.(6) Adicionalmente, sólo la mitad de los casos corresponden a una forma no sindrómica, mientras que el otro el 50% conforman algún síndrome genético o se asocian a la presencia de otra malformación.(7)

La determinación de la etiología exacta de estos defectos estructurales al nacimiento representa un verdadero desafío porque su desarrollo tiene lugar durante el período prenatal. Se han propuesto diversos factores de riesgo genéticos y epigenéticos como los posibles responsables de alteraciones durante la vida intrauterina; estos pueden dividirse como: factores maternos, asociados al feto y medioambientales(8).

En razón a lo mencionado, el presente trabajo de investigación propone analizar el comportamiento de los factores asociados en pacientes con este tipo de malformación congénita; determinando la frecuencia de estas enfermedades y de cada variedad morfológica, definiendo la frecuencia de cada factor de riesgo y analizando por método ANOVA y Chi Cuadrado la variación de cada factor de riesgo para los tipos de morfologías más frecuentes de estas patologías.

Dando lugar a una base de datos actualizada y precisa de las fluctuaciones de estos factores, enfocándose en alguna variabilidad en la dominancia de su presentación. Contribuyendo en la generación de medidas direccionadas al control de los factores de riesgo más prevalentes, mejorando la promoción y prevención de este tipo de malformaciones

Adicionalmente, se pretende dar una pauta a estudios de mayor profundidad en esta población que logren un impacto positivo en la detección precoz, tratamiento y seguimiento de estas Hendiduras Orofaciales, buscando disminuir la gran demanda de cirugías reconstructivas que intenta ser cubierta no sólo por la entidad pública, sino también gracias a la participación de organismo sin fines de lucro.

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1. ANTECEDENTES**

Desde las primeras descripciones de este tipo de patologías realizadas en el pasado, se ha propuesto diferentes explicaciones respecto a la fisiopatología y el tratamiento de estas enfermedades congénitas; pero debido a la complejidad que implica su etiología, se han planteado varias interrogantes acerca de los desencadenantes que dan paso a los mecanismos que evitan el cierre de los procesos palatinos y labiales. Es así que, alrededor del mundo han tenido lugar diferentes investigaciones respecto a los posibles desencadenantes de esta malformación congénita.

Un estudio realizado en India reflejó la situación de la mayoría de los países en vías de desarrollo, enfocándose en estimar la cantidad de pacientes que no son detectados en los análisis poblacionales y considerando la cantidad de personas que no poseen acceso al tratamiento. Esta evaluación se basó en los datos previos de un estudio multicéntrico hospitalario, en el cual se reportó una incidencia de 9.3 y 1.7 por cada 10.000 nacidos, respectivamente.(9) Como conclusión se destacó que los estudios de esta índole tienen sus limitaciones, al tomar en cuenta los individuos que presentaron esta enfermedad, pero fallecieron y aquellos que no buscaron atención médica o tienen acceso a la misma.

En países como India, Barclay et. Al realizaron una estimación de los individuos mayores de 2 años sin un tratamiento de su alteración estructural, a través de la estadística del recolectada por el programa "Operación Sonrisa", con lo cual los resultados obtenidos fueron los siguientes: en 28 de los 29 estados de India, se estimó una cantidad de 72 637 individuos con Labio y Paladar

Hendido sin reparar; detalladamente, se encontraron un total de 61 716 casos de Labio Fisurado con o sin Paladar Hendido y 10 333 individuos con Paladar Hendido Aislado(10). De esta forma, se promovió la generación de estrategias en cuanto a la detección y tratamiento de esta anomalía congénita.

Es así que, la búsqueda por identificar la causa que provocaba el desarrollo de esta enfermedad se convirtió en una prioridad, por ello diversos estudios han planteado los posibles factores involucrados en el desarrollo de la Fisura Labial con la finalidad de promover la prevención de los mismos. Para esta finalidad, en los distintos países se estudia el comportamiento de la patología en la población y de cada uno de sus factores de riesgo. A nivel de Latinoamérica, Brasil es uno de los países que ha ejecutado múltiples estudios acerca de la patología.

Entre sus publicaciones, destaca un estudio de investigación de la Comunidad de la Salud Dental, en el cual se analizan diferentes variables del paciente asociadas al desarrollo de esta alteración de la embriogénesis, tales como: tipo de fisura, severidad (lateralidad), género del recién nacido, peso y longitud al nacer, circunferencia cefálica, y eventos intercurrentes neonatales (ictericia, distrés respiratorio, etc.).(11) Así mismo, la información relacionada a los padres fue: edad, su nivel de educación, la consanguinidad, antecedentes familiares. Fueron tomados en cuenta factores obstétricos, entre ellos: método de concepción, tipo de parto, edad gestacional, número de embarazos, abortos previos y medicaciones durante el embarazo.

Los hallazgos demostraron que la mayoría de los pacientes eran varones con Fisura Labial y Paladar Hendido, así como los antecedentes familiares y la consanguinidad que presentan una elevada frecuencia, por lo cual estudios más profundos en este aspecto son necesarios sobre todo por el papel imperativo

que posee el aspecto genético en las enfermedades congénitas. A su vez, a partir de estos resultados se propone una investigación más detallada acerca de cada uno de estos factores medioambientales y el grado de influencia que tienen sobre el desarrollo de esta enfermedad durante la vida intrauterina.

Con base en lo mencionado, vale recalcar que, un reciente artículo publicado por The American Cleft Palate-Craniofacial Association(12), se describe la Fisura Labial y el Paladar Hendido como parte de las principales malformaciones orofaciales, las cuales poseen una etiología compleja y cuya causa específica en los casos no asociados a síndromes permanece indeterminada. A pesar que a través de los años, se han definido múltiples factores involucrados en el potencial desarrollo de estas anomalías, no se ha definido la proporción del riesgo total que representa la combinación de todos ellos por su constante interacción.

El propósito de este estudio fue determinar la Fracción Atribuible a la Población (PAF), la cual representa la proporción de la enfermedad que podría ser disminuida al eliminar o evitar la exposición a ciertos factores. Para ello, se predefinieron los factores a analizar: modificables (escolaridad materna, edad materna, obesidad, diabetes gestacional, embarazos y abortos previos, suplementación de ácido fólico, tabaco y alcohol durante el primer trimestre de gestación) y no modificables (sexo del infante, historia familiar y etnia de la madre) (12).

Los datos empleados fueron obtenidos del Estudio Nacional para la Prevención de Defectos al Nacimiento (National Birth Defects Prevention Study – NBDPS) (12), el grupo control estaba conformado por recién nacidos sin defectos congénitos mayores que fueron seleccionados al azar de las bases hospitalarias correspondientes a las localidades mencionadas; los casos se

conformaron por niños con Fisura Labial con o sin Paladar Hendido o Paladar Hendido Aislado, pero se excluyó a aquellos con algún síndrome diagnosticado.

El total de participantes fue de 15 871 madres e hijos, de los cuales 2779 correspondieron a Fisura Labial con Paladar Hendido (CL  $\pm$  CP), 1310 a la forma aislada de Paladar Hendido (CP) y 11692 fueron los controles (12). La información obtenida a través de entrevistas telefónicas computarizadas a las madres y de la base de datos hospitalarias fue tabulada y procesada con la fórmula matemática pertinente.

En el caso de la Fisura Labial con o sin Paladar Hendido, los factores modificables con el mayor valor de PAF fueron el tabaco durante la gestación, deficiencia de suplementación de ácido fólico y baja escolaridad materna; mientras que los no modificables correspondieron a etnia y sexo del infante. Para el Paladar Hendido Aislado, dentro de los modificables se vio el tabaco como único resultado, y en los no modificables el sexo y raza del recién nacido. El porcentaje que suman tanto los factores modificables como no modificables en cada tipo de alteración anatómica fue del 50.40% para CL  $\pm$  CP y para CL de 42.97% (12).

## **1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

A nivel mundial, las malformaciones congénitas son causas importantes de mortalidad, enfermedad crónica y discapacidad infantil. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 303.000 recién nacidos fallecen dentro de las cuatro primeras semanas de vida por algún tipo de anomalía congénita. Aproximadamente, el 94% de estos trastornos graves se presentan en países de ingresos bajos y medios; siendo consideradas en América, la segunda causa de muerte en neonatos y niños menores de 5 años(13).

El problema en el cual se enfoca la investigación es la anomalía craneofacial congénita más frecuente, la Fisura Labial y/o Paladar Hendido, cuya incidencia global es de 1 por cada 600 nacimientos; su desarrollo se encuentra asociado a múltiples factores (medioambientales, sociodemográficos y genéticos) por lo cual su frecuencia varía entre los países. Según las cifras reportadas por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas, Ecuador presentó una tasa del 18% de Labio Fisurado y 4.2% de Paladar Hendido en el período 2001 – 2005(14). De acuerdo a las cifras disponibles reportadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), esta patología reflejó hasta el año 2009 una tasa del 1.91 (Paladar Hendido) – 3.24 (Fisura Labial con o sin Paladar Hendido)(15).

Las consecuencias de esta patología tienen un gran impacto en el paciente, familia, sistema de salud y la sociedad; este trastorno estructural conlleva a diferentes complicaciones, tales como: desnutrición, alteraciones del lenguaje y la audición, y problemas psicológicos que repercuten en su calidad y esperanza de vida. Debido a esto, el Ministerio de Salud Pública (MSP) trata este defecto al nacimiento desde hace aproximadamente 40 años e invierte alrededor de 1

millón de dólares en el programa nacional de operaciones para esta malformación(16).

A pesar de ello, la demanda de atención quirúrgica no es cubierta en su totalidad por limitantes propias del sistema de salud pública. Por esta razón, estos pacientes acuden a instituciones privadas y fundaciones sin fines de lucro; por este motivo, la búsqueda de soluciones para esta problemática es imperativa, por lo cual es de gran importancia una documentación estadística que refleje las variaciones de las prevalencias de estos factores que inciden en el desarrollo de esta enfermedad y de esta manera el trabajo en conjunto se aplique en todos los niveles de atención para la detección precoz de esta malformación.

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

El interés de este proyecto de investigación es el identificar los factores asociados más frecuentes con el desarrollo de Fisura de labio y/o Paladar Hendido en menores de 15 años que fueron atendidos en el área de Consulta Externa en el Hospital del Niño Dr. Francisco Icaza Bustamante del Ministerio de Salud Pública del Ecuador durante el período 2016 – 2018.

Esta enfermedad congénita es considerada un problema de salud pública por su elevada frecuencia en la población ecuatoriana y a las marcadas repercusiones que tiene a nivel personal, familiar y social, junto al aumento del costo en salud que generan las complicaciones consecuentes. Debido a esto, el MSP ha catalogado este tipo de trastorno como prioridad en el área de enfermedades congénitas, genéticas y cromosómicas, con una línea de investigación enfocada exclusivamente a esta anomalía congénita estructural(17).

Vale recalcar que, el hospital seleccionado para el estudio es el único centro público de especialidades pediátricas en la región Costa; por lo cual recepta una gran cantidad de pacientes, lo que permite que sus datos reflejen una fluctuación fidedigna de la patología en la población. En esta institución, los niños son intervenidos quirúrgicamente y tratados en las distintas áreas que se ven involucradas en esta enfermedad.

Con base en lo mencionado, la determinación por medio de datos estadísticos del comportamiento de estos factores contribuirá a la potencialización de la promoción y prevención en la comunidad con la finalidad de disminuir su efecto en el posible desarrollo de la enfermedad. Por lo que, la interpretación de los resultados ayudará a generar y reforzar medidas de control y así disminuir la incidencia de este defecto congénito.

Los beneficiarios directos de este trabajo de investigación son las futuras generaciones de niños, ya que el énfasis y la difusión sobre las medidas necesarias en los centros de distinto nivel de atención de salud complementarán la capacidad de categorización de madres embarazadas respecto a la predisposición que puedan tener sus hijos a desarrollar esta anomalía durante su vida intrauterina. Así mismo, los beneficiarios indirectos son la Institución y el Estado, ya que el requerimiento de inversión disminuirá significativamente.

Además, es importante recordar que este proyecto investigativo busca ser una pauta para promover el interés general, sobre todo a nivel de los estudiantes de instituciones educativas para lograr la intervención de profesiones fuera del campo de la salud y así generar proyectos integrales para la detección precoz del riesgo de desarrollo de esta enfermedad y sobre sus demás dimensiones.

## **1.4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar los factores asociados en pacientes con Fisura de Labio y/o Paladar Hendido en pacientes menores de 15 años del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil durante el período 2016 – 2018.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el número de pacientes menores de 15 años con Fisura de Labio y/o Paladar Hendido, y en sus diferentes variedades morfológicas, atendidos en la consulta externa del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil durante el período 2016 – 2018.
- Determinar las variedades morfológicas más frecuentes de estas patologías
- Estimar los factores asociados más frecuentes en las variedades morfológicas de mayor recurrencia.
- Evaluar las diferencias significativas de los factores asociados entre los años del período de estudio.

## **1.5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

### **HIPÓTESIS**

- Existen diferencias entre los factores asociados al desarrollo de Fisura de Labio y/o Paladar Hendido en los pacientes menores de 15 años atendidos en la consulta externa del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil durante el período 2016-2018.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Existen diferencias entre los factores asociados al desarrollo de Fisura de Labio y/o Paladar hendido en los pacientes menores de 15 años?

## CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

### 2.2. MAPA CONCEPTUAL

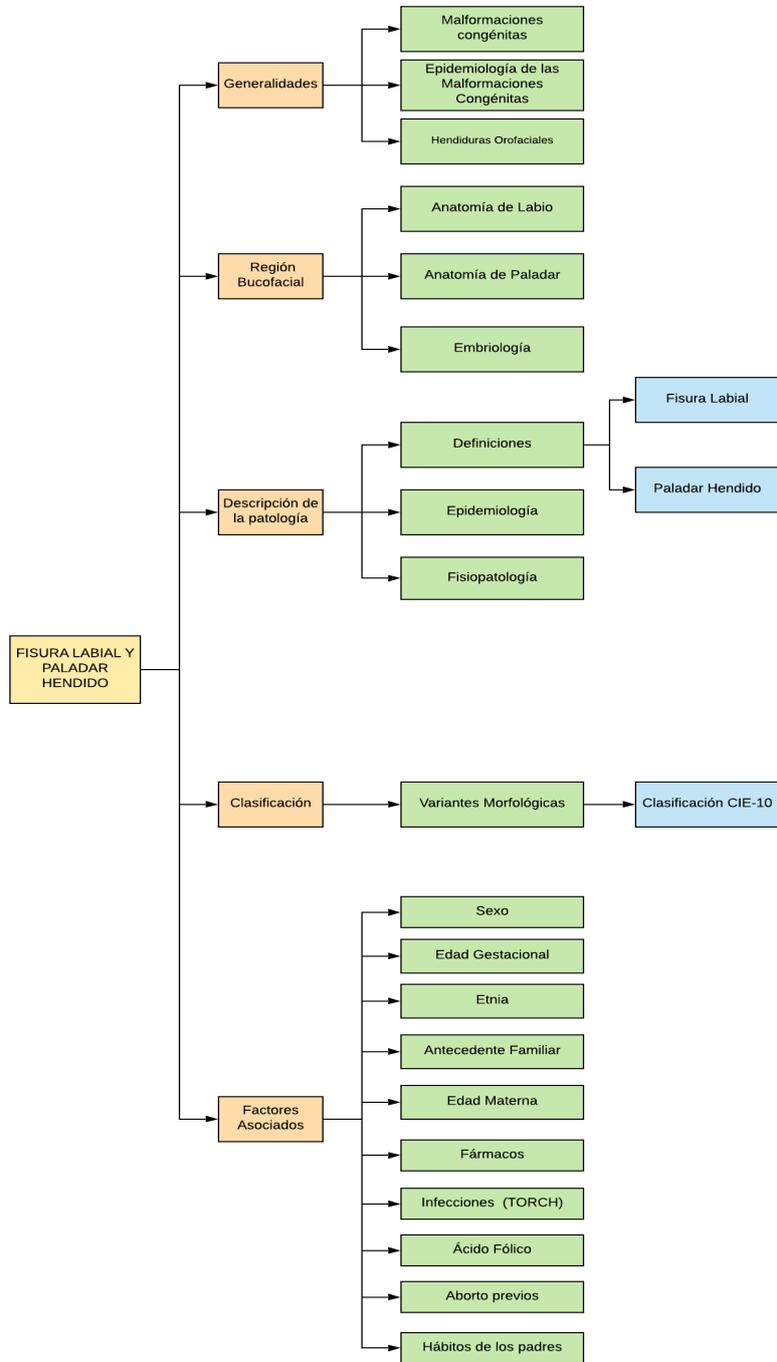


Ilustración 1 Mapa Conceptual sobre contenidos de Marco Teórico

## **2.3. FISURA LABIAL Y PALADAR HENDIDO**

### **GENERALIDADES**

#### **Malformaciones Congénitas**

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) define las malformaciones congénitas como alteraciones de carácter estructural o funcional, como los trastornos metabólicos, que tienen lugar durante la vida intrauterina y pueden ser detectados durante el embarazo, parto o en momentos posteriores de la vida.(18)

#### **Epidemiología de las Malformaciones Congénitas**

En una perspectiva general, según Lombardo(19) los trastornos congénitos afectan 1 de cada 33 lactantes y provocan un estimado de 3,2 millones de discapacidades al año. Cada año a nivel mundial, fallecen aproximadamente 276.000 recién nacidos en las primeras cuatro semanas de vida, considerándose estas patologías una de las principales causas de muerte neonatal.

En América, representa la segunda causa de muerte en neonatos y en niños menores de 5 años. El índice de anomalías varía según el país, ya que estas enfermedades dependen de diversos factores que conllevan a un desarrollo prenatal anormal; siendo así que, alrededor del 94% de malformaciones graves se presentan en países de ingresos bajos y medios.(20)

#### **Hendiduras Orofaciales**

Constituyen un grupo de trastornos estructurales que comprometen la cavidad bucal, los cuales pueden llegar a extenderse hacia la cara y provocar

deformidades tanto orales como faciales. Dentro de esta categoría se encuentran la Fisura Labial y el Paladar Hendido, las cuales son entidades que pueden presentarse juntas, aisladas o como componente de un síndrome.(21)

## **2.4. REGIÓN BUCOFACIAL**

### **ANATOMÍA**

#### **Labio**

En la zona anterior de la boca se encuentran los labios, constituidos por pliegues músculo-mucosos, los cuales se encuentran relacionados con estructuras como: el vestíbulo, la cara anterior del arco dentario y de las encías; al momento de unirse el labio superior e inferior a nivel de las comisuras labiales, se delimita el denominado orificio bucal. En su cara externa respecto al labio superior se distinguen 2 áreas: la zona cutánea y el bermellón o mucosa.(22)

Se define la línea mucocutánea como la región entre estas zonas y se encuentra cubierta por la cresta cutánea, en la que existe una depresión denominada filtrum, que a su vez se delimita por las crestas filtrales. Finalmente, la parte cutánea del subtabique nasal es constituido por la columela, la cual está compuesta de la unión entre la punta de la nariz y el labio superior. Es así que, el labio sin ninguna alteración evidente guarda igual proporciones en ambos lados de su línea media, generando una apariencia simétrica.(23)

#### **Paladar**

Esta estructura constituye la pared superior de la boca, la cual es la encargada de separar la cavidad oral de la nasal. A su vez, está conformada por dos regiones: en sus dos tercios anteriores por el paladar duro y en su tercio

posterior por el paladar blando. El primero, está conformado por una parte ósea y otra mucosa; la parte ósea involucra las apófisis palatinas de los huesos maxilares superiores y posee una superficie mucosa con glándulas salivares menores. Así mismo, el velo del paladar (blando), separa la cavidad bucal de la nasofaringe y está constituido por músculo y mucosa con un menor contenido glandular en su superficie.(24)

## **EMBRIOLOGÍA**

La comprensión del aspecto embriológico es de vital importancia para lograr una completa apreciación de la fisiopatología de la Fisura Labial y/o Paladar Hendido y de sus diferentes tipos de variedades morfológicas que pueden presentarse en los pacientes. En la tercera semana de gestación, las células de la cresta neural proliferan y migran a nivel de las regiones: frontonasal y de los arcos viscerales, dando lugar a la formación del quinto primordio facial; ya al final de la cuarta semana, éste da lugar a las prominencias: una frontonasal (media y lateral), dos maxilares y mandibulares.(25)

En la quinta semana, el evento principal es la unión de las dos prominencias mandibulares, formando así el maxilar y el labio inferior. A la sexta semana, se da una proliferación muy rápida de las prominencias maxilares dando lugar al origen de las prominencias nasal media y lateral para la constitución de la nariz lateral. Simultáneamente, se forma el labio y maxilar superior. Luego, comienza la formación del paladar por 2 regiones: paladar primario y el secundario; el primero se produce desde el desarrollo de los segmentos intermaxilares del maxilar superior que conformará el filtrum y el hueso palatino. El paladar secundario incluye al paladar duro y blando extendidos hacia posterior del foramen incisivo. La finalización del desarrollo tanto del paladar blando, úvula y paladar se da en la vigésima semana(26).

## **2.5. DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA**

### **DEFINICIONES**

#### **Fisura Labial**

De acuerdo a Saye et al.(27) denomina también como: Labio Hendido, Leporino o Queilosquisis y es definido como el defecto facial que implica el cierre incompleto del labio que puede ser unilateral, bilateral o medial, cuya ubicación es generalmente lateral a la línea media.

#### **Paladar Hendido**

Se denomina también como: fisura palatina o platosquisis y se conceptualiza como el defecto del paladar a nivel de la línea media que provoca una comunicación con las fosas nasales y la cavidad oral(28).

#### **Epidemiología**

Son anomalías congénitas que comprometen tanto la boca y el labio, que se presentan en alrededor de 1 cada 750 nacidos vivos(29), motivo por el que se consideran entre los defectos de nacimiento más frecuentes a nivel buco-facial; generalmente no poseen un riesgo de mortalidad elevado, pero sí una significativa influencia sobre la calidad de vida del paciente e integridad psicológica del paciente.

De acuerdo a Desphande(30), la Fisura Labial posee una incidencia mayor en varones que en mujeres (relación 7:3); siendo más frecuente en asiáticos e indios americanos con incidencias de 17/1000 y 3.6/1000 casos, respectivamente. La frecuencia de su presentación aislada o simple es de 21% y en cuanto a las variedades morfológicas que existen de esta entidad, la fisura labial unilateral izquierda es la más frecuente de todas.

De forma similar, el Paladar Hendido posee una elevada frecuencia en el sexo femenino, con una incidencia aproximada de 0,5/1000 casos. Además de tener una distribución étnica por igual. Esta malformación, ocurre en menor proporción que la Fisura Labial, en 1 cada 2000 niños y la frecuencia de su forma aislada es del 33%.(31)

### **Fisiopatología**

La falta de unión de los procesos frontonasal, maxilar, nasal media y lateral dan como resultado cualquiera de los diferentes tipos de presentación de estas alteraciones; cualquier factor interno o externo que interrumpa o altere el correcto desarrollo de estos procesos, cuyo período crítico comprende entre la cuarta a décima semana de gestación, dará provocará el defecto congénito.

Según lo mencionado por Ramanathan(32), al no ocurrir la unión de los procesos nasales mediales y laterales del lado derecho o izquierdo durante la quinta semana, se dará lugar a una Fisura Labial Unilateral del lado afectado; pero en caso de que esta alteración ocurra en ambos lados, el resultado es una Fisura Labial Bilateral. Si ambos procesos nasales mediales no se fusionan de la manera esperada, se producirá una hendidura central en donde estaría el surco submaxilar, a lo cual se denomina como Fisura Labial Media.

En cuanto al paladar, Tarr(25) refiere que su unión se lleva a cabo en la octava semana, siendo un proceso netamente independiente a la unión del labio. Su forma aislada es considerada como una afectación primaria del paladar, que conlleva a la falta total o parcial de unión entre ellos. El defecto en la formación del paladar puede tener lugar debido a diferentes alteraciones como el defecto en el crecimiento de los procesos palatinos. La coexistencia de la Hendidura Palatina con la Fisura Labial, se considera como resultado de un proceso

secundario, en el que se ven involucrados el labio, maxilar y paladar primario; es decir, corresponde a un mayor grado de afectación de la malformación.

## **2.6. CLASIFICACIÓN**

Existen diferentes tipos de clasificaciones tradicionales para este trastorno congénito, en las que se realiza una descripción de los segmentos anatómicos involucrados pero no precisan el grado de afectación de los mismos. Así mismo, Kernehan(33), propuso una clasificación descrita como un esquema práctico, también conocido como “Stripped Y”, en el cual se grafica la localización de la lesión.

## **VARIANTES MORFOLÓGICAS**

Por otro lado, la Clasificación de Enfermedades Décima Revisión (CIE-10)(34), ayuda al registro, análisis, interpretación y comparación sistemática de datos como la mortalidad y morbilidad correspondientes a los diversos países. En él, estos tipos de anomalías congénitas y sus distintas presentaciones se categorizan con los siguientes códigos:

Diagnóstico CIE-10	Descripción
<b>Q35 Paladar Hendido</b>	
Q35.1	Fisura paladar dura
Q35.3	Fisura paladar blando
Q35.5	Fisura de paladar duro y blando
Q35.7	Fisura de úvula
Q35.9	Fisura de paladar sin especificar
<b>Q36 Labio Hendido</b>	
Q36.0	Fisura labial bilateral
Q36.1	Fisura labial media
Q36.9	Fisura labial unilateral
<b>Q37 Labio y Paladar Hendido</b>	
Q37.0	Fisura de paladar duro con fisura bilateral de labio
Q37.1	Fisura de paladar duro con fisura unilateral de labio
Q37.2	Fisura de paladar blando con fisura bilateral de labio
Q37.3	Fisura de paladar blando con fisura unilateral de labio
Q37.4	Fisura de paladar duro y blando con fisura bilateral de labio
Q37.5	Fisura de paladar duro y blando con fisura unilateral de labio
Q37.8	Fisura de paladar sin especificar con fisura de labio bilateral
Q37.9	Fisura de paladar sin especificar con fisura de labio unilateral

### *Ilustración 2: Clasificación CIE-10. Fisura Labio Palatina*

Esta última clasificación, en la que se expresa cada tipo de posible variedad morfológica, es empleada por el MSP del Ecuador en el diagnóstico de esta anomalía congénita; razón por la cual, será empleada en el presente trabajo de investigación.

## **2.7. FACTORES ASOCIADOS**

Diversos factores se encuentran asociados con la predisposición de la presentación de fisuras o hendiduras tanto labial como palatina; siendo la acción de estos factores en distintos momentos de la embriogénesis bucofacial, por lo que se sugiere que el grado de severidad de las características será dependiente de la fase afectada y de la estrecha interacción entre los diferentes posibles detonantes del desarrollo de las mismas.

De acuerdo a lo descrito por Jamilian(35) los factores involucrados en la inducción de este trastorno congénito pueden categorizarse como: aspectos geográficos, historia familiar y genética, contaminación medio ambiental, hábitos (dieta, consumo de alcohol, tabaco) y toma de medicamentos o infecciones durante el embarazo. En las investigaciones dirigidas a los factores de riesgo en estas patologías asumen la generalización de que estas variables son las mismas tanto para la Fisura Labial y el Paladar Hendido, ya que a pesar de que son defectos con afectación anatómica distinta, considerablemente se presentan ambas alteraciones a la vez.

## **Sexo**

En primera instancia es importante recalcar la definición anclada a esta variable para de esta manera evitar cualquier grado de confusión. Es así que, es vital diferenciar entre sexo y género, ya que son dos términos que suelen emplearse de manera indistinta, pero que en realidad no implican el mismo significado.

El sexo se enfoca únicamente a las características biológicas del individuo como tal, clasificándose como hombre o mujer dependiendo de las condiciones físicas, basándose primariamente en la presencia de genitales masculinos o femeninos. El género implica una serie de aspectos en conjunto; tales como: relaciones sociales, rasgos de personalidad, valores, actitudes e influencia que la misma sociedad emite sobre los sexos definidos, por lo cual se define el género como la identificación social de los individuos.(36)

En una investigación realizada por la Universidad de Sohang(37), se reportó que el sexo y género no sólo influían en el desarrollo de este tipo de anomalías, sino también a la recurrencia del tratamiento quirúrgico. Se concluyó

en este estudio de 864 casos (433 varones y 431 mujeres) con 1674 cirugías que las mujeres se realizan mayor cantidad de procedimientos quirúrgicos en comparación a los varones en el caso de presentar Fisura Labial Unilateral con Paladar Hendido o Fisura Labial Bilateral con Paladar Hendido, pero no se presentaron estas diferencias significativas en los casos que presentaban afectación labial o palatina aislada.

Los diferentes estudios epidemiológicos en México(38), constatan que las Fisuras Labiales componen alrededor del 20 al 30% de las Hendiduras Orofaciales; la combinación de la Fisura Labial y Paladar Hendido representa un 30 – 50% y las formas aisladas de cada una se da uno por cada 100,000 nacimientos. Se estimó a partir de lo delimitado que dependiendo del sexo del producto, existirá un mayor riesgo de presentarse algún tipo específico de alteración estructural.

De acuerdo a lo expresado en un estudio en Polonia(39) se ha establecido que entre el 60 al 80% de los pacientes afectados son varones; es decir que estas malformaciones congénitas, se presentan en una proporción 7:3 (varones:mujeres). Por lo tanto, el sexo masculino junto con la interacción de otros factores de riesgo contribuirían a un aumento del riesgo de su desarrollo.

Por otro lado, en el caso de la Hendidura Palatina sin asociación a síndromes con un radio hombre/mujer de 0.93 (0.89 – 0.96). Además, se ha propuesto que las hormonas femeninas aumentan la probabilidad del desarrollo de fisuras tanto labiales como palatinas; incluso diversos estudios sugieren la implicación de una condición recesiva ligada al cromosoma X, lo cual daría lugar al amplio espectro de malformaciones orofaciales que se presentan en las féminas.(39)

## Etnia

A partir de diversos estudios en diferentes regiones o países, se ha descrito una dependencia étnica de esta alteración congénita. La mayoría de los trabajos determinan que la población asiática posee una mayor predisposición con una incidencia de 14:10000 nacimientos, seguido por los caucásicos con un valor de 10:10000 casos.(40)

Los pacientes afroamericanos son los que tienen una menor tendencia al desarrollo de este tipo de anomalías con una incidencia de 4:10000 nacimientos(41); pero algunos autores aseveran la necesidad de estudios más cercanos para determinar no sólo el comportamiento de la ocurrencia de esta patología, sino de otros factores que afectan significativamente en la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Es así que, la prevalencia de Fisura Labial con Paladar Hendido y de sus formas aisladas varía alrededor del mundo; siendo así que en el continente europeo y Norte América se registra una alta prevalencia de estas anomalías estructurales, mientras que en zonas de poblaciones afroamericanas se observan bajas tasas de estos casos.

De acuerdo a lo expuesto por Yousif(42) en un estudio realizado en Malasia, un país oriental caracterizado por una población multiétnica, en el cual participaron 526 pacientes y se identificó: Los pacientes malasios presentaron la mayor frecuencia de Fisura Labial y Paladar Hendido (77%), para Paladar Hendido fue en indios (23%) y en Fisura Labial los malasios tuvieron la mayor cantidad de individuos (6.2%). Observándose una mayor afectación de paladar en pacientes chinos (95%) y compromiso bilateral en individuos de India (53.8%);

estos resultados apoyaron lo previamente descrito encontrándose una gran frecuencia de casos en población asiática y sugiriendo que la etnia juega un rol considerable en el desarrollo del tipo y grado de estas anomalías.

### **Antecedentes familiares**

Los antecedentes familiares son considerados dentro del grupo de factores de riesgo para el desarrollo de hendiduras o fisuras orofaciales. Incluso, un estudio en Dinamarca demostró que grado de severidad y el tipo de presentación de la fisura guarda relación con el grado de parentesco del familiar que padeciera de esta patología (primer grado) y que en casos con parientes de tercer grado se presentó una gran recurrencia.(43)

Este aspecto se ha visto continuamente bajo estudio, debido a que se sugiere una implicación del componente genético. Siendo así que en una investigación caso control llevada a cabo se planteó que las fisuras tanto de carácter sindrómico como aislado podrían ser provocadas por una variedad de aspectos genéticos como: mutaciones simples, aberraciones cromosómicas y agentes medio ambientales que poseen interacción con los rasgos genéticos del individuo.(44)

Para este estudio se emplearon bases de datos como OMIN y GATACA, las cuales son bancos estadísticos de genes humanos; las premisas para esta investigación se basaron en trabajos previos donde se estableció que los hermanos de pacientes con Fisura Labial con Paladar Hendido presentan una mayor frecuencia de esta misma malformación y los hermanos de aquellos con Fisura Palatina una mayor tendencia de desarrollar esta patología. Además, los estudios en ratones sugerían el hallazgo de ciertos genes involucrados en la

palatogénesis que podrían ser los responsables de este tipo de malformación.(44)

Como resultado se determinó que los posibles genes involucrados con el fenotipo de la Fisura Labial y el Paladar Hendido son aquellos asociados con la señalización molecular, con el factor de crecimiento, y los encargados de ciertos procesos como la neurogénesis y el desarrollo del ectodermo. Por otro lado, se halló que los genes relacionados con la matriz extracelular se encontraron en casos de Fisura Palatina incompleta.

En otro artículo de investigación genética por Bijo(45) se expuso que en la etiología de tipo de defectos al nacimiento se observa una constante interacción entre componentes epidemiológicos, fenotípicos y genómicos. En el específico caso de la Fisura Labial y Hendidura Palatina en sus distintas variedades de carácter no sindrómico, se estableció en este estudio que se encuentran involucrados el gen del factor XIII de coagulación localizado en el cromosoma 6p y la endotelina-1 como agente vasoactivo de las células endoteliales vasculares.

### **Edad Materna**

Debido a que muchas otras malformaciones se han visto asociadas con una avanzada edad materna, se han realizado diversos estudios con la finalidad de establecer si esta característica es un factor con fuerte influencia en el desarrollo de estas malformaciones congénitas. En un estudio regresivo realizado en Dinamarca(46), se analizó una muestra de 2876 casos no asociado a síndromes, de los cuales 1920 correspondieron a Fisura Labial y Paladar Hendido y 956 a Paladar Hendido Aislado.

Al analizar la asociación de estas patologías con la edad materna y paterna de forma separada, se concluyó que la prevalencia del Labio Leporino con Fisura Palatina y del Paladar Hendido Aislado incrementa conforme la edad materna es mayor en un rango de 20 – 40 años de edad; para esto se halló que el odds ratio (OR) de 1.20 y 1.16 por cada 10 años de incremento de edad, respectivamente.(46)

Por otro lado, se discute esta asociación en una investigación realizada en Brazil(47), donde se estudió 1346 niños con malformaciones orofaciales, donde se clasificó la edad materna en 3 grupos (menores a 35 años, 36 – 39 años y mayor o igual a 40 años). Se determinó que la Fisura Labial no sindrómica con Paladar Hendido fue la presentación más frecuente en la muestra de estudio, seguida por el Labio Leporino Aislado y el Paladar Fisurado Aislado; otro hallazgo demostró que la Fisura Labial y Palatina Aislada fueron más frecuentes en mujeres, mientras que la presentación combinada de ambas reflejó un mayor número de pacientes masculinos. Finalmente, se concluyó que no se encontró asociación entre la edad materna y las hendiduras orofaciales mencionadas; pero, sí se detectó asociación entre la edad paterna y la Fisura Labial con Paladar Hendido.

## **Fármacos**

En ciertas situaciones, la toma de medicamentos durante el embarazo es necesaria y el hecho de que el producto se vea expuesto a sustancias exógenas podría aumentar el riesgo de alterar el balance intrauterino necesario un óptimo desarrollo del feto. Por ello, la clasificación dada por la FDA(48) (cinco categorías: A, B, C, D, X) es imperativa para definir los beneficios y riesgos que puedan presentar los fármacos en el embarazo.

Diferentes estudios epidemiológicos, han evaluado la potencial relación entre diversos fármacos y el desarrollo de malformaciones orofaciales congénitas (entre ellas Fisura Labial con o sin Paladar Hendido y Paladar Hendido Aislado); entre aquellos en los que se indagado en su asociación se encuentran: anticonvulsivantes y antibióticos.

Con respecto a los anticonvulsivantes, los estudios realizados han determinado este efecto negativo en la embriogénesis tanto en antiepilépticos de primera generación (carbamazepine, clobazam, clonazepam, etc.) y en las nuevas generaciones de los mismos (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, etc.)(49).. En el estudio realizado por Veroniki et al.(50) se concluyó que las siguientes monoterapias demostraron una fuerte asociación con el desarrollo de este tipo de alteración: etosuximida, topiramato, fenobarbital, fenitoína, valproato y primidona.

De manera similar, entre las politerapias que presentaron una asociación estadísticamente representativa se hallan: fenobarbital, fenitoína y pirimidona. A pesar de estos resultados, se describe la necesidad de estudios a mayor profundidad en cada uno de los fármacos; ya que, en investigaciones recientes un estudio reflejó un aumento del riesgo de desarrollo aislado de Fisura labial o Paladar Hendido en pacientes que ingerían Lamotrigina para su tratamiento(50).

Los antibióticos son otro grupo farmacológico para el cual se han realizado varias investigaciones; con base en un estudio para la prevención de los defectos congénitos, se determinó que fármacos como la penicilina, eritromicina y tetraciclinas, eran inofensivos durante el embarazo, por lo cual las posteriores investigaciones se vieron centradas en fármacos como el Trimetropín-Sulfonamida y la Nitrofurantoína.(51)

Las sulfonamidas son empleadas comúnmente para el tratamiento de infecciones tanto a nivel de piel, aparato urinario y respiratorio; de acuerdo a la estadística, alrededor de 2.5% de mujeres embarazadas en Estados Unidos reciben este medicamento, lo cual representa un total de 100 000 niños expuestos a este fármaco.(52)

Al ser considerados debido a su mecanismo de acción como antagonistas del folato, se realizaron múltiples estudios evaluando su repercusión en el feto. En uno de ellos, se evaluó el uso de este fármaco en un grupo de madres lo emplearon durante el primer trimestre del embarazo y se lo comparó con otros dos grupos: un grupo control (ningún antibiótico) y otro en el que las madres ingirieron penicilinas y cefalosporinas.(53)

Se destacó que la exposición a este tipo de fármaco durante el primer trimestre del embarazo no presenta un riesgo mayor para el desarrollo de malformaciones craneofaciales, en comparación a otros antibióticos considerados no teratogénicos durante la gestación. Aunque, el estudio reafirma que fármacos como las Sulfonamidas deben ser manejados con cautela ya que en estudios en modelos animales poseen un alto grado de teratogenicidad, el cual a pesar de no haber sido demostrado en humanos en estudios cohorte mayores(54)(por aspectos éticos de la investigación al tratarse de un grupo vulnerable), sobre todo para esta malformación congénita en particular.

## **Infecciones**

Las infecciones maternas con mayor riesgo de secuelas en el producto de la gestación son aquellas que componen el síndrome de TORCH (Toxoplasma, Rubeóla, Citomegalovirus, Herpes Simple y VIH). Debido a que estos

microorganismos pueden provocar en el recién nacido múltiples daños, sobre todo a nivel del sistema nervioso, cardiovascular y diferentes alteraciones morfológicas(55).

En el caso del Citomegalovirus, Foulón(56) lo define como un virus herpes beta transmisible de gran prevalencia y que se encuentra asociado a las glándulas salivales. Además, afecta a la inmunidad tanto innata como adaptativa del huésped, dando lugar a una inmunodepresión en el mismo. Por esta razón, una infección por este patógeno representa un riesgo para la vida de grupos con una inmunidad sensible como es el caso de los recién nacidos.

De manera similar, este virus puede permanecer en latencia dentro del hospedador y en casos de una inmunodepresión puede reactivarse; a largo plazo, se lo ha asociado con la generación de carcinoma mucoepidermoide y cáncer de próstata(57). Con base en todas estas características, recientes estudios se han centrado en el posible riesgo de formación de Fisura Labial y/o Paladar Hendido debido a la infección por Citomegalovirus.

Esta investigación consistió en el análisis serológico de 20 niños con la anomalía congénita para detectar en ellos evidencia del virus. Es así que los hallazgos consistieron en elevados títulos de anti-HCMV IgG en comparación con el grupo control, lo cual reflejó una infección latente en estos pacientes. Sumado a esto, se detectaron niveles de anti-HCMV IgM en algunos de los pacientes, lo cual quiere decir que se presentaba una reactivación de la infección en ellos.(55)

De esta manera, este estudio constató la evidencia otorgada por Weichert A et al. en la que se reportaba la Micrognatia y la Fisura Labial como efectos de

la infección temprana por este virus, dando paso en el feto a una variación en la organogénesis orofacial, ya que el patógeno posee una predilección por las interacciones mesénquimo-epiteliales. Basado en estos resultados, se sugirió generar conciencia sobre la introducción y aplicación del screening prenatal para este virus(58).

## **Ácido Fólico**

Las investigaciones enfocadas en este tipo de variable, se basan en el hecho de que alteraciones menores en la secuencia de un gen conllevan a modificar la asimilación de ciertas sustancias importantes en la dieta de la madre, que pueden llegar a repercutir en la embriogénesis del producto durante la gestación.

Gran parte de los estudios se han centrado en la vía metabólica del folato, ya que se conoce de antemano que su suplementación disminuye el riesgo de malformaciones estructurales en el feto. Actualmente, otros componentes de la dieta materna (citrulina y otros componentes reguladores de la homeostasis del grupo metil) y los genes que regulan el metabolismo de los mismos, se encuentran en investigación.(59)

La variante más estudiada de la vía homocisteína / folato, es el gen codificador de la enzima MTHFR (Metileno-tetrahidrofolato Reductasa), pero varios estudios acerca de su asociación con el desarrollo de Fisura Labial y Palatina mostraron resultados inconsistentes. Un estudio realizado en la población polaca(60), no encontró asociación entre el gen mencionado y esta patología; pero sugirió en sus conclusiones que el polimorfismo del gen MTR

(cofactor de la enzima Metionina Sintasa) se encuentra asociado a la generación de esta alteración estructural.

La enzima Metionina Sintasa es dependiente de vitamina B12 y posee un rol entre el ciclo de transmetilación catalizando la 5-Metyltetrahidrofolato, dependiente de la remetilación desde la homocisteína a metionina. Siendo así, en este punto de conversión la vía común se da la interacción de esta sustancia con otras tales como: Betaina/Colina y Vitamina U.(61)

Por esta razón, se han identificado la asociación de las variantes polimórficas de los genes MTR, BHTM1 y BHTM2 con las fisuras orofaciales(61); aunque, permanece incierto hasta qué punto estos genes poseen influencia sobre la palatogénesis. Varios estudios recalcan que la etiología de la Fisura Labial y el Paladar Hendido es de carácter multifactorial, por lo cual la regulación genética actúa en distintas dimensiones; es decir, que la alteración de los mismos también podría verse potencializada por el grado de susceptibilidad de cada individuo.

## **Abortos**

Uno de los aspectos de la historia clínica materna en casos de productos con este tipo de malformaciones orofaciales son los abortos previos. En un estudio retrospectivo realizado en México(62) con un total de 835 pacientes (504 masculinos y 331 femeninos) se determinó que existía una asociación significativa de 0.241 ( $p = 0.001$ ) entre este tipo de anomalías y la tasa de abortos maternos; encontrándose en 118 madres historias de aborto, con un rango de mínimo 1 historia hasta un máximo de 4 (promedio de 1.4).

Por otro lado, se ha considerado este factor dentro de los estudios realizados en países como India, en los cuales se ha analizado la asociación de diversos factores de riesgo con el desarrollo de malformaciones o hendiduras orofaciales. En una investigación de Neogi et. al(63) de tipo caso control en India con 785 participantes para los cuales se reportaron 47 casos con antecedentes de abortos, por lo cual no fue definido como un factor frecuente en la población india, pero aún así no se descartó su influencia sobre el desarrollo de este tipo de anomalías congénitas.

Similarmente, un estudio descriptivo realizado en Parana en Brazil(64), identificó en una muestra de 188 pacientes que las características como consanguinidad, antecedentes de abortos u óbitos no presentaron diferencias significativas entre la Fisura Labial y Paladar Hendido combinado, Fisura Labial Aislada y Paladar Hendido Aislado; definiéndose para la primera un 6.7% en el segundo caso 8.5% y finalmente 2.8%.

### **Hábitos de los padres (Cigarrillo y Alcohol Materno)**

Dentro de las estrategias para contribuir con la prevención primaria de la Fisura Labial y el Paladar Hendido, se ha planteado la identificación de factores de riesgo modificables en la madre con la finalidad de disminuir su posible rol en la fisiopatología de este tipo de malformaciones. De acuerdo a Martelli(65), el tabaco es el principal factor ambiental asociado al desarrollo de esta enfermedad, aunque no se ha llegado a comprender en su totalidad todos los mecanismos involucrados en el efecto negativo que posee el humo del cigarrillo en los tejidos embrionarios en formación.

Por ello, en las diferentes investigaciones se ha considerado que el grado de exposición dependerá de aspectos como: cantidad de cigarrillos, frecuencia y profundidad de la aspiración, y del metabolismo materno. Planteándose incluso que una exposición al tabaco durante el período periconcepcional da lugar a una mayor posibilidad de que los genes involucrados en ciertas vías metabólicas posean un papel dentro del desarrollo de este defecto congénito.

Un estudio realizado en la población brasileña(65) con la finalidad de evaluar la relación existente entre el fumar como hábito materno, el sexo del feto, y el Labio Leporino y Paladar Hendido no asociado a síndromes; este estudio incluyó 1519 mujeres, de las cuales: 680 correspondieron a madres de hijos con Fisura Labial y Palatina, y 163 a aquellos sólo con Paladar Hendido; mientras que, 676 progenitoras de niños sin defectos estructurales al nacimiento conformaron los controles.

La asociación entre este hábito y la anomalía congénita fue evaluada en cada sexo por separado, siendo así que el 61% fueron niños en el grupo con Fisura Labial y Paladar Hendido; por otro lado, en el caso del Paladar Hendido las niñas representaron el 63.8%(65). El estudio reveló en ambos sexos una elevación del riesgo a desarrollar este trastorno congénito en los hijos de madres con hábito tabáquico, pero este riesgo era netamente significativo para las niñas.

Los resultados respaldaron lo obtenido en otros metanálisis realizados, como es lo mencionado por los que se estipuló que existe una razón de probabilidad de 1.3 en hijos de madres que fuman durante el embarazo, además según Woods et al.(66) los neonatos con exposición al humo de cigarrillo nacen con bajo peso y a una edad gestacional menor en comparación a aquellos cuyas madres no presentaron ese hábito. Siendo así que, los análisis de este estudio

determinaron que el riesgo de fisura a nivel labial y/o palatino era el doble en pacientes con madres fumadoras.

La ingesta de alcohol también forma parte de los factores asociados al desarrollo de esta alteración estructural a nivel facial; sus efectos nocivos han sido comprobados a nivel experimental, donde los modelos animales presentaron una disrupción en las células de la cresta neural. Por ello, se han realizado diferentes estudios sobre el consumo de esta bebida tanto en el período pericoceptual y durante el primer trimestre de la gestación, en el cual el proceso de organogénesis es más susceptible(67).

En un metanálisis por Mbuyi-musanzayi et al.(68), en el cual se estratificó la cantidad de alcohol consumido los resultados confirmaron la asociación de esta sustancia al desarrollo de la enfermedad. Estudios recientes en África Central, observaron que el consumo de alcohol (OR = 28.8) tanto en el período pericoceptual como durante el primer trimestre de embarazo incrementa el riesgo de desarrollar Labio Leporio y Paladar Hendido.

A pesar de la similitud entre los resultados reflejados en los estudios mencionados, existen aún discrepancias debido a la posible ingesta de alcohol no reportada por la madre, debido a la subjetividad que puede conllevar a infraestimar o sobreestimar la cantidad que realmente es ingerida. Por este motivo, se plantea la necesidad de estudios más rigurosos y profundos que logren disminuir cualquier sesgo.

## **Lugar de Procedencia**

Esta variable se encuentra definida en el presente estudio como la localidad donde habitó la madre durante el embarazo, refiriéndose al medio en el cual se ve expuesta la mayor parte de su tiempo. En la mayoría de estudios se propone que el factor medio ambiental es un factor a considerar relevante en el desarrollo de estas patologías; proponiéndose como posibles agentes causales a la exposición a teratógenos como pesticidas, radiación, humo o polución, etc.

De acuerdo a un artículo de revisión la contaminación del aire representa un factor de riesgo medioambiental; siendo así que, en un estudio poblacional de caso control se sugirió que la larga exposición a un ambiente con aire contaminado en el primer y segundo mes de gestación llegaría a aumentar considerablemente el desarrollo de fisuras orofaciales. Aunque, otro estudio definió que existe poca evidencia contundente para la asociación de este tipo de malformaciones y la polución del aire.(69)

Además, se considera dentro de ambiente materno todo aquello a lo que se ve expuesta la madre durante al embarazo, por lo cual los elementos cuya acumulación potencialmente puedan provocar alguna alteración son considerados dentro de esta variable. Un estudio caso-control(70), en el cual se analizó y buscó trazas de elementos en sangre venosa, en el cual se concluyó que el contenido de cobre en suero se presentaba en mayor cantidades en los pacientes con Fisura de Paladar Blando y Paladar Hendido Completo en comparación al grupo de control.

En otro artículo de revisión enfocado en trabajos realizados en niños de Irán(71) se registró que los estudios sugerían una asociación significativa entre el desarrollo de fisuras orofaciales y el aspecto medioambiental, centrándose sobre todo en las fluctuaciones estacionales, ya que en ciertas épocas del año como el otoño el uso de pesticidas es común y se han detectado elevadas tasas de malformaciones orofaciales en las regiones rurales.

A su vez, de acuerdo a un trabajo de investigación de Suhl et al.(72) acerca de la exposición a pesticidas por condiciones laborales evaluó tanto la exposición materna en el primer trimestre de embarazo, paterna y combinada en asociación con el desarrollo de fisuras labiopalatinas; en él se comparó una base de datos de caso/control sobre poblaciones, cuyos hallazgos determinaron que el desarrollo de estas patologías tienden a relacionarse con el aspecto ocupacional tanto materno y paterno.

## 2.8. ASPECTOS LEGALES

La Constitución de la República del Ecuador(73) establece en su Capítulo Segundo “Derechos del Buen Vivir” lo siguiente:

- Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

El grupo de estudio en esta investigación son menores de edad, por lo cual sus derechos se encuentran protegidos por el Código de la Niñez y de la Adolescencia(74), el cual dictamina:

- Art. 27.- Derecho a la salud. – Los niños, niñas y adolescentes tienen derecho a disfrutar del más alto nivel de salud física, mental, psicológica y sexual. El derecho a la salud de los niños, niñas y adolescentes comprende:
  - Acceso gratuito a los programas y acciones de salud públicos, a una nutrición adecuada y a un medio ambiente saludable.

- Acceso permanente e ininterrumpido a los servicios de salud públicos, para la prevención, tratamiento de las enfermedades y la rehabilitación de la salud. Los servicios de salud públicos son gratuitos para los niños, niñas y adolescentes que los necesiten.
- Acceso a medicina gratuita para los niños, niñas y adolescentes que las necesiten; acceso inmediato y eficaz a los servicios médicos de emergencia, públicos y privados.
- Información sobre su estado de salud, de acuerdo al nivel evolutivo del niño, niña o adolescente.
- Información y educación sobre los principios básicos de prevención en materia de salud, saneamiento ambiental, primeros auxilios.
- Atención con procedimientos y recursos de las medicinas alternativas y tradicionales; el vivir y desarrollarse en un ambiente estable y afectivo que les permitan un adecuado desarrollo emocional.
- El acceso a servicios que fortalezcan el vínculo afectivo entre el niño o niña y su madre y padre; el derecho de las madres a recibir atención sanitaria prenatal y postnatal apropiadas.

Art. 28.- Responsabilidad del Estado en relación a este derecho a la salud.  
 Son obligaciones del Estado, que se cumplirán a través del Ministerio de Salud:

- Elaborar y poner en ejecución las políticas, planes y programas que favorezcan el goce del derecho contemplado en el artículo anterior.
- Fomentar las iniciativas necesarias para ampliar la cobertura y calidad de los servicios de salud, particularmente la atención primaria de salud; y adoptará las medidas apropiadas para

combatir la mortalidad materno infantil, la desnutrición infantil y las enfermedades que afectan a la población infantil.

- Promover la acción interdisciplinaria en el estudio y diagnóstico temprano, de los retardos del desarrollo, para que reciban el tratamiento y estimulación oportunos.
- Garantizar la provisión de medicina gratuita para niños, niñas y adolescentes.
- Controlar la aplicación del esquema completo de vacunación.
- Desarrollar programas de educación dirigidos a los progenitores y demás personas a cargo del cuidado de los niños, niñas y adolescentes, para brindarles instrucción en los principios básicos de su salud y nutrición, y en las ventajas de la higiene y saneamiento ambiental.
- Organizar servicios de atención específica para niños, niñas y adolescentes con discapacidades físicas, mentales o sensoriales.

Las leyes de salud vigentes consideran a la Fisura de Labio y/o Paladar Hendido dentro del grupo de enfermedades no transmisibles, para las cuales en la Ley Orgánica de Salud en su Título II: Prevención y Control de enfermedades – Capítulo III(75), se estipula:

- Art. 69.- La atención integral y el control de enfermedades no transmisibles, crónico – degenerativas, congénitas, hereditarias y de los problemas declarados prioritarios para la salud pública, se realizará mediante la acción coordinada de todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud y de la participación de la población en su conjunto. Comprenderá la investigación de sus causas, magnitud e impacto sobre la salud, vigilancia epidemiológica, promoción de hábitos y estilos de vida saludables, prevención, recuperación, rehabilitación,

reinserción social de las personas afectadas y cuidados paliativos. Los integrantes del Sistema Nacional de Salud garantizarán la disponibilidad y acceso a programas y medicamentos para estas enfermedades, con énfasis en medicamentos genéricos, priorizando a los grupos vulnerables.

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se caracteriza por ser un estudio con enfoque cuantitativo y diseño transversal, observacional y retrospectivo, con alcance analítico. Se lo realizará en el Hospital del Niño Dr. Francisco Icaza Bustamante de la ciudad de Guayaquil, ubicado en la Parroquia Ayacucho. El centro hospitalario limita al norte con la calle Gómez Rendón, al sur Calicuchima, en el este con Pedro Moncayo y hacia el Oeste con la Avenida Quito. Con el propósito de una mejor descripción de las variables involucradas en la investigación, se expone la siguiente matriz de la operalización de las mismas:

Variable	Tipo de Variable	Subtipo de Variables	Definición Operacional	Fuente	Indicador: Unidad o categoría
<b>FACTORES ASOCIADOS AL PACIENTE</b>					
Sexo	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Características cromosómicas sexuales	Anamnesis de Historia Clínica	Femenino Masculino
Etnia	Independiente	Nominal	Grupo humano al que se pertenece por afinidad racial, lingüística y cultural	Anamnesis de Historia Clínica	Blanco Negro Mestizo Indígena Montubio
Antecedente Familiar	Independiente	Dicotómica	Familiar del paciente que presente la patología	Anamnesis de Historia Clínica	Sí No
<b>FACTORES ASOCIADOS A LA MADRE</b>					
Edad materna	Independiente	Cuantitativa Continua	Edad de la madre en años durante el embarazo	Anamnesis de Historia Clínica	<18 18 – 40 >40
Fármacos	Independiente	Nominal Categórica	Ingesta de fármacos teratogénicos durante el embarazo	Anamnesis de Historia Clínica	Anticonvulsivantes Corticoesteroides Antibióticos
Infecciones	Independiente	Cualitativa Dicotómica	TORCH durante el embarazo	Anamnesis de Historia Clínica	Sí No
Ácido Fólico	Independiente	Cualitativa Dicotómica	No ingesta o suplementación de ácido fólico durante el embarazo	Anamnesis de Historia Clínica	Sí No
Abortos	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Abortos previos	Anamnesis de Historia Clínica	Si No

Hábitos de la madre	Independiente	Nominal Categórica	Consumo de alcohol y tabaco	Anamnesis de Historia Clínica	Ninguno Alcohol Tabaco Ambos
Lugar de procedencia	Independiente	Nominal Categórica	Parroquia habitacional de la madre durante el embarazo	Anamnesis de Historia Clínica	Ayacucho Febres Cordero Letamendi Tarqui Pascuales Sucre Ximena
<b>OTRAS VARIABLES</b>					
Desarrollo de Fisura Labial y/o Paladar Hendido	Dependiente	Nominal Categórica	Diagnóstico definitivo de cualquier presentación de Fisura de Labio y/o Paladar Hendido	Historia Clínica	Fisura Labial Paladar Hendido Fisura Labial y Paladar Hendido
Período de Estudio	Dependiente	Nominal Categórica	Años que comprenden el período del trabajo de investigación	Historia Clínica	2016 2017 2018

*Tabla 1: Factores de Fisura Labial y/o Paladar Hendido asociados al paciente y a la madre*

### **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

La población corresponde a los pacientes con Fisura Labial y/o Paladar Hendido atendidos en la consulta externa menores de 15 años, del hospital del Niño Dr. Francisco Icaza Bustamante de la ciudad de Guayaquil en el período 2016 – 2018. El método de selección para la obtención de la muestra de estudio es a conveniencia, la cual se encuentra constituida por todo aquel paciente que cumpla con los siguientes criterios

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes menores de 15 años

Pacientes diagnosticados con Fisura Labial y/o Paladar Hendido (Clasificación CIE-10: Q35 / Q36 / Q37)(34)

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con otras malformaciones maxilofaciales

Pacientes que no cumplan con toda la información requerida en la Historia Clínica.

### 3.3. DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN

Las fuentes ha utilizarse en el proyecto de investigación son las historias clínicas, incluyendo los exámenes complementarios anexados, junto con los registros de enfermería para la obtención de información relacionada a las variables mencionadas. Así mismo, se empleará la base de datos del centro hospitalario con la finalidad de la obtención de estadística que refleje la prevalencia de la patología y de sus diversas variedades morfológicas en los años que componen el período de estudio.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

Para este procedimiento, se emplea un formulario de recolección de datos detallado en la sección de anexos de este documento (Anexo 1), el cual facilitará el procesamiento de la información, ya que se anota el valor otorgado a cada variable según la tabla de codificación descrita a continuación:

Variable	Código
Sexo	0 = Femenino 1 = Masculino
Etnia	1= Negro 2= Mestizo 3= Indígena 4= Blanco 5= Montubio
Edad Materna	1 = <18 2 = 18 – 40

	3 = >40
Antecedente Familiar	0 = No 1 = Sí
Fármacos	0= ninguno 1= anticonvulsivantes 2= antibióticos 3= ambos
Infecciones (TORCH)	0 = No 1 = Sí
Ácido Fólico	0 = No 1 = Sí
Abortos	0 = No 1 = Sí
Hábitos de la madre	0 = Ninguno 1 = Alcohol 2 = Tabaco 3 = Ambos
Lugar de Procedencia	1 = Ayacucho 2= Febres Cordero 3= Letamendi 4= Tarqui 5= Pascuales 6= Sucre 7= Ximena
Desarrollo de Fisura Labial y/o Paladar Hendido	1 = Fisura Labial 2 = Fisura de Labio y Paladar 3 = Paladar Hendido
Período de Estudio	1 = 2016 2 = 2017 3 = 2018

*Tabla 2: Codificación de variables*

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Se empleó la herramienta estadística de Excel para el procesamiento de toda la información de los formularios de recolección. Una vez establecida la base de datos sobre la muestra del trabajo de investigación, se procedió a la determinación de la frecuencia y la frecuencia relativa de cada una de estas patologías y de sus variantes morfológicas a través del uso de las fórmulas del programa.

Posteriormente, a partir de los valores obtenidos y en base a la ley de Pareto se definieron los tipos de anomalías congénitas. A su vez, se efectuó el análisis ANOVA de las variantes morfológicas para determinar las diferencias significativas entre las medias a lo largo del período de estudio establecido; también se determinaron por medio de Excel las frecuencias de los factores de riesgo en las malformaciones orofaciales más predominantes, definidas anteriormente.

De manera similar, se empleó el programa estadístico SPSS para el cálculo de la dependencia entre los factores de riesgo más frecuentes y las variedades morfológicas mayormente predominantes en la muestra de estudio. Las gráficas y tablas fueron elaboradas en Excel reflejando los resultados obtenidos de los diferentes análisis con la finalidad de realizar en el presente trabajo la descripción debida de los hallazgos.

### **3.4. ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a que el presente trabajo es un estudio retrospectivo, no se requirió consentimiento informado; pero se garantiza la confidencialidad de los datos referenciados de la Historia Clínica de los pacientes del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil, a través del uso de códigos de identificación de los pacientes durante todo el estudio. Estos datos fueron obtenidos a través del proceso de solicitud y aprobación estipulada por el Departamento de Docencia e Investigación de la institución (Anexo 2).

Todo uso dado a la información recopilada, para su correspondiente análisis estadístico e interpretación, se reguló en base de “Los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” dictaminados en la Declaración de

Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la cual tuvo lugar en Finlandia en junio de 1964 y revisados en la última Asamblea General del 2013 realizada en Brasil(76).

La población analizada en este estudio es pediátrica y guarda entre sus características la vulnerabilidad, al ser considerado un grupo de atención prioritaria, de acuerdo al Capítulo III, en su Artículo 35 de la Constitución 2008 del Ecuador(73); razón por la cual, esta investigación se compromete a respetar y salvaguardar todos estos aspectos.

## CAPÍTULO 4

### 4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

#### FRECUENCIAS DE FISURA LABIAL Y PALADAR HENDIDO

Posterior al procesamiento de la información obtenida a partir de la Base de Datos del Hospital “Dr. Francisco Icaza Bustamante” e Historias Clínicas de los pacientes, se obtuvo los siguientes resultados: En la tabla a continuación, se presenta el total de pacientes con diagnóstico de ingreso de Labio Leporino y Paladar Hendido dentro del período 2016 – 2018 junto con la cantidad de pacientes con esta patología en cada año.

<b>Año (s)</b>	<b>Descripción</b>	<b>Número de pacientes</b>
2016	Cantidad de Pacientes en el transcurso del año	91
2017	Cantidad de Pacientes en el transcurso del año	112
2018	Cantidad de Pacientes en el transcurso del año	84
Período 2016 - 2018	Total de pacientes con diagnóstico de ingreso de Labio Leporino y Paladar Hendido	287

*Tabla 3: Cantidad de pacientes diagnosticados con Fisura Labial y Paladar Hendido en cada año del período de estudio*

De forma similar, de acuerdo a lo estipulado en el Manual CIE – 10 (códigos Q35 – Q37) se plantea en el siguiente apartado las tablas de frecuencias de las variedades morfológicas que se presentaron en los pacientes

que tienen las características de los criterios de inclusión ya establecidos, para los años 2016, 2017 y 2018.

<b>Código CIE-10</b>	<b>Variedad Morfológica</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>F. Relativas</b>
<b>Q36.9</b>	Labio Leporino Unilateral	23	25,27%
<b>Q35.9</b>	Fisura Paladar sin otra especificación	20	21,98%
<b>Q37.9</b>	Fisura del Paladar con Labio Leporino Unilateral	10	10,99%
<b>Q35.1</b>	Fisura del Paladar Duro	10	10,99%
<b>Q35.3</b>	Fisura del Paladar Blando	9	9,89%
<b>Q35.5</b>	Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando	7	7,69%
<b>Q36.0</b>	Labio Leporino Bilateral	5	5,49%
<b>Q37.1</b>	Fisura de Paladar Duro con Labio Leporino Unilateral	4	4,40%
<b>Q37.2</b>	Fisura del Paladar Blando con Labio Leporino Bilateral	1	1,10%
<b>Q37.0</b>	Fisura del Paladar Duro con Labio Leporino Bilateral	1	1,10%
<b>Q37.4</b>	Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando con Labio Leporino Bilateral	1	1,10%
<b>TOTAL</b>		91	100,00%

*Tabla 4: Número y frecuencia relativa de variedades morfológicas de Fisura Labial y/o Paladar Hendido del año 2016*

Las variedades morfológicas más frecuentes presentadas son labio leporino unilateral, fisura de paladar hendido, fisura del paladar con labio leporino unilateral, fisura del paladar duro, fisura de paladar blando, que corresponden al 25,5%, 21,98%, 10,99%, 10,99% y 9,89% respectivamente del total de la muestra de 91 pacientes en el año 2016.

De forma similar, se presenta la tabla de frecuencias de las variedades morfológicas del año 2017, seguido del gráfico de barras, para una mejor descripción de los datos de la muestra de 112 pacientes.

<b>Código CIE-10</b>	<b>Variedad Morfológica</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>F. Relativas</b>
<b>Q35.3</b>	Fisura Paladar Blando	27	24,11%
<b>Q35.5</b>	Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando	18	16,07%
<b>Q35.9</b>	Fisura del Paladar sin otra especificación	13	11,61%
<b>Q35.1</b>	Fisura del Paladar Duro	11	9,82%
<b>Q37.9</b>	Fisura del Paladar con Labio Leporino Unilateral	8	7,14%
<b>Q36.9</b>	Labio Leporino Unilateral	7	6,25%
<b>Q37.0</b>	Fisura del Paladar Duro con Labio Leporino Bilateral	6	5,36%
<b>Q36.0</b>	Labio Leporino Bilateral	4	3,57%
<b>Q37.1</b>	Fisura del Paladar Duro con Labio Leporino Unilateral	4	3,57%
<b>Q37.5</b>	Fisura del Paladar Duro y Blando con Labio Leporino Unilateral	3	2,68%
<b>Q37.2</b>	Fisura del Paladar Blando con Labio Leporino Bilateral	2	1,79%
<b>Q35.7</b>	Fisura de la Úvula	2	1,79%
<b>Q35.6</b>	Fisura del Paladar Línea Media	1	0,89%
<b>Q37.3</b>	Fisura del Paladar Blando con Labio Leporino Unilateral	6	5,36%
<b>TOTAL</b>		112	100,00%

*Tabla 5: Número y frecuencia relativa de variedades morfológicas de Fisura Labial y/o Paladar Hendido del año 2017*

En el año 2017, se puede apreciar que la presentación más frecuente de esta patología fue la Fisura de Paladar Blando (24,11%), seguida de otras como: Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando, Fisura de Paladar sin otras especificaciones, Fisura del paladar duro, Fisura de paladar con Labio Leporino Unilateral y Labio Leporino Unilateral con porcentajes de 24%, 16%, 11,61%, 9,82%, 7,14% y 6,25%, respectivamente.

Por otro lado, la Fisura de Úvula (1,79%), Fisura de Paladar Blando con Fisura Bilateral de Labio (1,79%) y la Fisura de Paladar Línea Media (0,89%) fueron las variedades de menor cantidad de pacientes. Vale recalcar, que a diferencia del año anterior, en este grupo se presentaron ciertas variedades distintas en comparación al 2016.

En el siguiente apartado, se presenta a continuación, la tabla de frecuencias de las variedades morfológicas del año 2018, correspondiente a una muestra de 84 pacientes.

<b>Código CIE-10</b>	<b>Variedad Morfológica</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>F. Relativas</b>
<b>Q35.5</b>	Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando	17	20,24%
<b>Q35.9</b>	Fisura del Paladar sin otra especificación	15	17,86%
<b>Q35.3</b>	Fisura de Paladar Blando	14	16,67%
<b>Q35.1</b>	Fisura del Paladar Duro	7	8,33%
<b>Q36.9</b>	Labio Leporino Unilateral	7	8,33%
<b>Q37.9</b>	Fisura del Paladar con Labio Leporino Unilateral	6	7,14%
<b>Q37.1</b>	Fisura de Paladar Duro con Labio Leporino Unilateral	4	4,76%
<b>Q37.0</b>	Fisura del Paladar Duro con Labio Leporino Bilateral	2	2,38%
<b>Q37.2</b>	Fisura del paladar Blando con Labio Leporino Bilateral	2	2,38%
<b>Q37.5</b>	Fisura del Paladar Duro y Blando con Labio Leporino	2	2,38%
<b>Q36.0</b>	Labio Leporino Bilateral	1	1,19%
<b>Q35.7</b>	Fisura de Úvula	1	1,19%
<b>Q35.6</b>	Labio Leporino Línea Media	1	1,19%
<b>Q37.3</b>	Fisura del Paladar Blando con Labio Leporino Unilateral	5	5,95%
<b>TOTAL</b>		<b>84</b>	<b>100,00%</b>

*Tabla 6: Número y frecuencia relativa de variedades morfológicas de Fisura Labial y/o Paladar Hendido del año 2018*

En este año se observó que la Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando, la Fisura de Paladar sin más especificaciones, la Fisura de Paladar Blando, Fisura del Paladar Duro, Labio Leporino Unilateral y Fisura del Paladar con Labio Leporino Unilateral corresponden al 20,14%, 17,86%, 16,67%, 8,33%, 8,33% y 7,14% respectivamente del total de la muestra.

Con base al criterio de Pareto, que nos indica que el 80% comprende las causas relevantes o predominantes sobre el 20% restante, entonces utilizaremos este criterio para determinar que las morfologías que representan aproximadamente el 80% del total en cada año formaron el grupo de las morfologías más frecuentes en el año 2016, 2017 y 2018 respectivamente. Lo cual se resume en la siguiente tabla:

VARIETADES MORFOLÓGICAS	Años			
	2016	2017	2018	TOTAL
LABIO LEPORINO UNILATERAL	23	7	7	37
FISURA DEL PALADAR SIN OTRA ESPECIFICACIÓN-PALADAR HENDIDO	20	13	15	48
FISURA DEL PALADAR CON LABIO LEPORINO UNILATERAL	10	8	6	24
FISURA DEL PALADAR DURO	10	11	7	28
FISURA DEL PALADAR BLANDO UNILATERAL	9	27	14	50
FISURA DEL PALADAR DURO Y DEL PALADAR BLANDO	7	18	17	42
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>84</b>	<b>66</b>	<b>229</b>

*Tabla 7: Cantidad de pacientes en variedades morfológicas frecuentes de Fisura Labial y/o Paladar Hendido en cada año del período de estudio.*

Con base en la cantidad de pacientes se resume en la tabla anterior las variedades morfológicas más frecuentes en los diferentes años que conforman el período de investigación. Los resultados plantean los siguiente: En el 2016 la presentación con mayor número de casos fue el Labio Leporino Unilateral; para el 2017 la Fisura del Paladar Blando y en el 2018 la Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando. Observándose en todo el período de estudio la Fisura del Paladar Duro y Blando fue la variedad más frecuente.

Adicionalmente, se presenta a continuación las frecuencias relativas de las variedades morfológicas más frecuentes en la muestra estudiada en todo el período que comprendió la investigación, observándose que:

<b>VARIETADES MORFOLOGICAS</b>	<b>FRECUENCIAS RELATIVAS</b>
FISURA DEL PALADAR BLANDO	17,42%
FISURA DEL PALADAR SIN OTRA ESPECIFICACIÓN-PALADAR HENDIDO	16,72%
FISURA DEL PALADAR DURO Y DEL PALADAR BLANDO	14,63%
LABIO LEPORINO UNILATERAL	12,89%
FISURA DEL PALADAR DURO	9,75%
FISURA DEL PALADAR CON LABIO LEPORINO UNILATERAL	8,36%

*Tabla 8: Frecuencias Relativas de las variedades morfológicas más frecuentes en el período 2016 - 2018*

Con base en la tabla anterior, se define que la Fisura del Paladar Blando es la variante morfológica más frecuente en la muestra de estudio en el período 2016-2018. Vale recalcar, que dentro del grupo de las presentaciones predominantes mencionadas en la Tabla 7, se refleja que 83,3% de ellas implica alteración del Paladar. Constituyéndose, como la principal malformación orofacial en la muestra estudiada.

## ANÁLISIS ANOVA

Con la finalidad de comparar las medias de las variantes morfológicas con mayor prevalencia a lo largo de los años, se procedió a realizar una prueba de análisis ANOVA, para la cual se plantea:

- $H_0$  (Hipótesis nula): las medias de las malformaciones al año son iguales.
- $H_1$  (Hipótesis alternativa): las medias de las muestras no son iguales.

De igual forma se plantean supuestos: las poblaciones siguen la distribución normal y son independientes. Para así, proceder a elegir un nivel de significancia de 0,05. A continuación, se presenta la tabla Anova.

TABLA ANOVA				
	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	MEDIA CUADRÁTICA	ESTADÍSTICO DE PRUEBA
VARIANTES MORFOLÓGICAS	185,61	5	37,12222222	F
ERROR	460,00	12	38,33333333	0,968405797
	645,61			

*Tabla 9: Análisis ANOVA de variantes morfológicas de Fisura Labial y/o Palatina*

Puesto que el estadístico de prueba F; ANOVA para comprarar medias de diferentes poblaciones, se halla menor al valor crítico se procede a aceptar la hipótesis nula, lo cual concluye que las medias si son iguales. Evidenciado así que a lo largo de los 3 años se presentan un total de promedio similar o igual en este tipo de morfologías; las que definimos de frecuencia mayor. Se infiere entonces que la población de cada muestra también tiene medias poblacionales iguales.

Con el fin de comprobar la dependencia o no de las variables que presuntamente están relacionadas con la aparición de las diversas morfologías, se proceden a usar estadísticos no paramétricos para tomar la decisión correcta al momento de correlacionarlas. Para esto se tomó a consideración tan sólo las frecuencias del año 2016 ya que es suficiente dado que se halló que el promedio del total de cada frecuencia a lo largo de los tres años no es diferente, es por ello que el estadístico de prueba que se usará será ji cuadrado, estableciendo as siguientes hipótesis:

Hipótesis nula: no hay relación entre las variables.

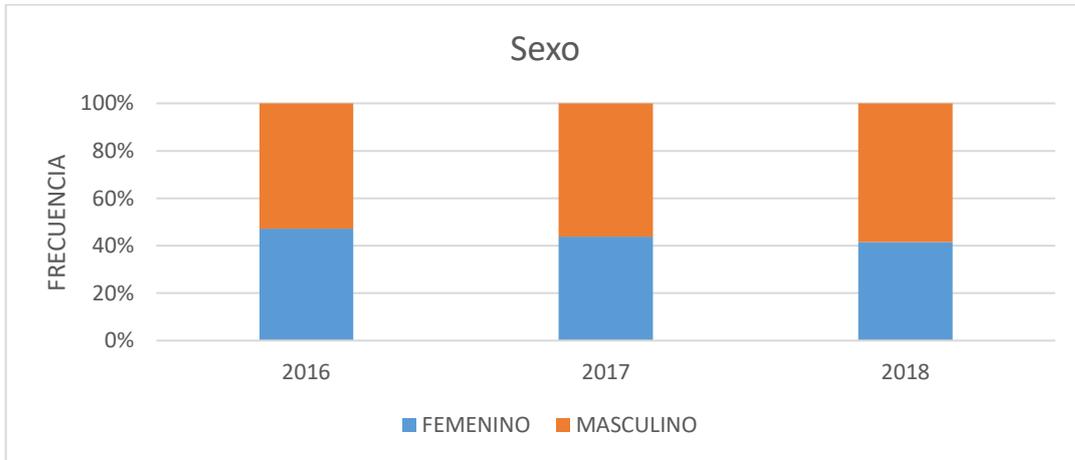
Hipótesis alternativa: hay relación entre las variables.

## **FRECUENCIAS DE FACTORES DE RIESGOS**

Con respecto a la estadística recabada relacionada con los factores de riesgos mencionados, se determina a continuación la cantidad de individuos que guardan estas características. Además, se analizan por variedades morfológicas más frecuentes de cada uno de los años que comprende el estudio.

- **Sexo**

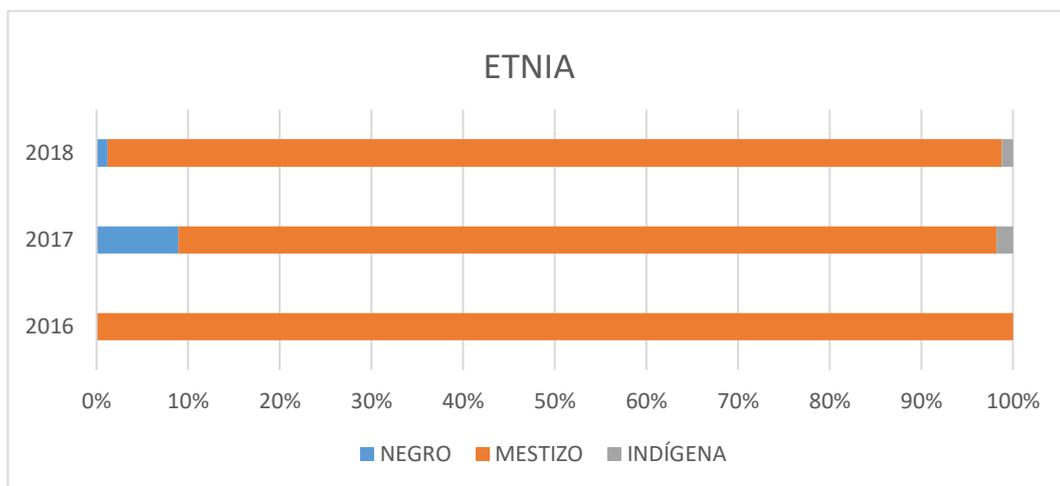
De acuerdo a lo analizado, los 287 pacientes pediátricos atendidos con diagnóstico de egreso de Fisura Labial y/o Paladar Hendido y aquellos con las variedades morfológicas más prevalente en cada año reflejan las siguientes estadísticas en cuanto al sexo:



*Gráfica 1: Frecuencia de Sexo de los pacientes en cada año del período de estudio*

Se observa que el género masculino a lo largo de los 3 años ha sido el grupo que más padece de estas malformaciones en labio y paladar. Representando así el 54% en el 2016, el 59% el 2017 y casi el 60% en el 2018. Con lo cual también podemos inferir que la población masculina en valores absolutos ha ido en aumento.

- **Etnia**

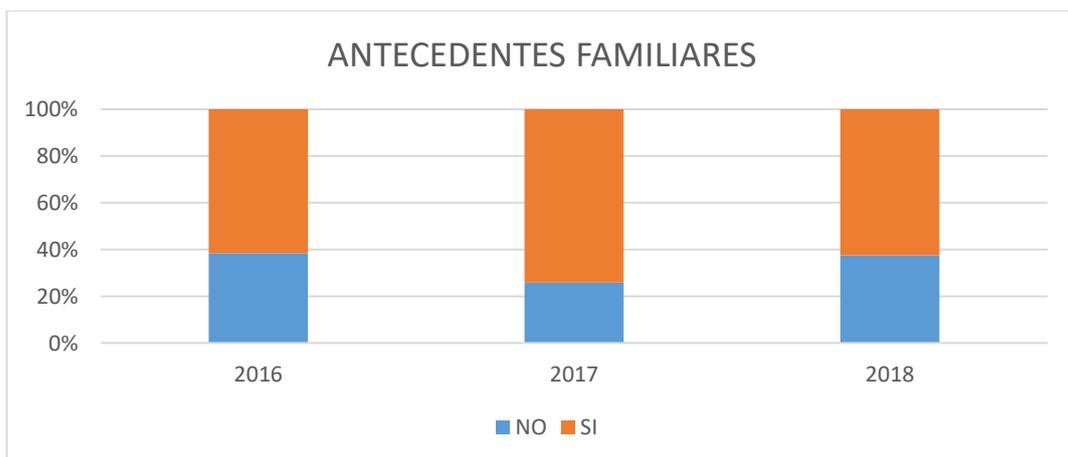


*Gráfica 2: Frecuencia de Etnia de los pacientes en cada año del período de estudio*

En cuanto a la raza, se puede apreciar que el grupo Mestizo es la que mayoritariamente ha presentado esta patología durante todo el período de estudio con un 100%, 88% y 98%, respectivamente. Mientras que, en el año 2017 se observa un ligero incremento a un 10% de casos en la raza negra.

- **Antecedentes Familiares**

A continuación, en esta gráfica se evidencia los pacientes que presentaron alguna variedad morfológica, en su mayoría, más del 60% tienen antecedentes familiares, lo cual nos indica que es factor de incidencia para que se vuelva a presentar.



*Gráfica 3: Frecuencia de Antecedentes familiares de los pacientes en cada año del período de estudio*

Se observa un para el año 2016 que 38,5% no presentan antecedentes familiares de malformaciones y 61,5% si presentan antecedentes familiares. Para el año 2017 el 25,9% no presentaron antecedentes familiares y 74,1% si tienes antecedentes familiares. Y por último para el año 2018 el 60,7% si presenta antecedentes familiares y el 39,3% no presentan antecedentes familiares. Con lo cual se puede concluir que en promedio el 65 % de los casos que presentan malformaciones poseen antecedentes familiares.

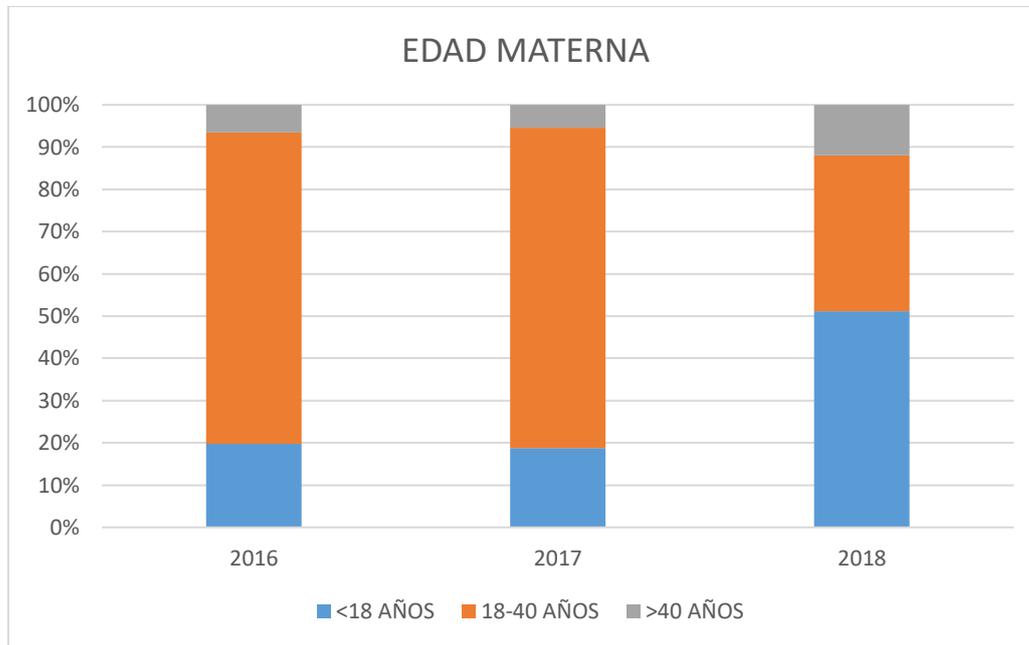
MALFORMACIONES	ANTECEDENTES FAMILIARES			
	No (F. OBSERVADA)	F. E	Si (F. OBSERVADA)	F. E
LABIO LEPORINO UNILATERAL	10	8,443037975	13	14,55696203
FISURA DEL PALADAR SIN OTRA ESPECIFICACIÓN-PALADAR HENDIDO	6	7,341772152	14	12,65822785
FISURA DEL PALADAR CON LABIO LEPORINO UNILATERAL	3	3,670886076	7	6,329113924
FISURA DEL PALADAR DURO Y DEL PALADAR BLANDO	10	9,544303797	16	16,4556962
TOTAL	29	29	50	50

*Tabla 10: Análisis Chi Cuadrado entre Variedades morfológicas más frecuentes y Antecedentes Familiares*

GRADOS DE LIBERTAD	3
NIVEL DE SIGNIFICANCIA	0,1
VALOR CRÍTICO	6,251
X <sup>2</sup>	1,06919225

Dado que la prueba X cuadrado resulta 1,06 por lo tanto, está por debajo del valor crítico para 3 grados de libertad, no se rechaza la hipótesis nula, es decir que no hay relación de dependencia entre los antecedentes familiares y las malformaciones presentadas.

- **Edad Materna**



*Gráfica 4: Frecuencia de Edad Materna (por grupo etario) en cada año del período de estudio*

La edad promedio de la gestante va de 18 a 40 años, que abarca aproximadamente el 70% en el año 2016, 76% en el año 2017 y un poco menos del 40% en el año 2018. Siendo así que, el mayor grupo etario materno comprende este rango de edad con frecuencias mayores durante los años 2016 y 2017. A excepción del año 2018, donde se capta una mayor tasa de mujeres gestantes menores de edad (43%) y se pudo observar un aumento mayor al doble en el número de casos de pacientes menores de edad con hijos que presentaron esta patología; mientras que el grupo etario de mayor frecuencia en los años anteriores presentó una frecuencia del 37% en este último año.

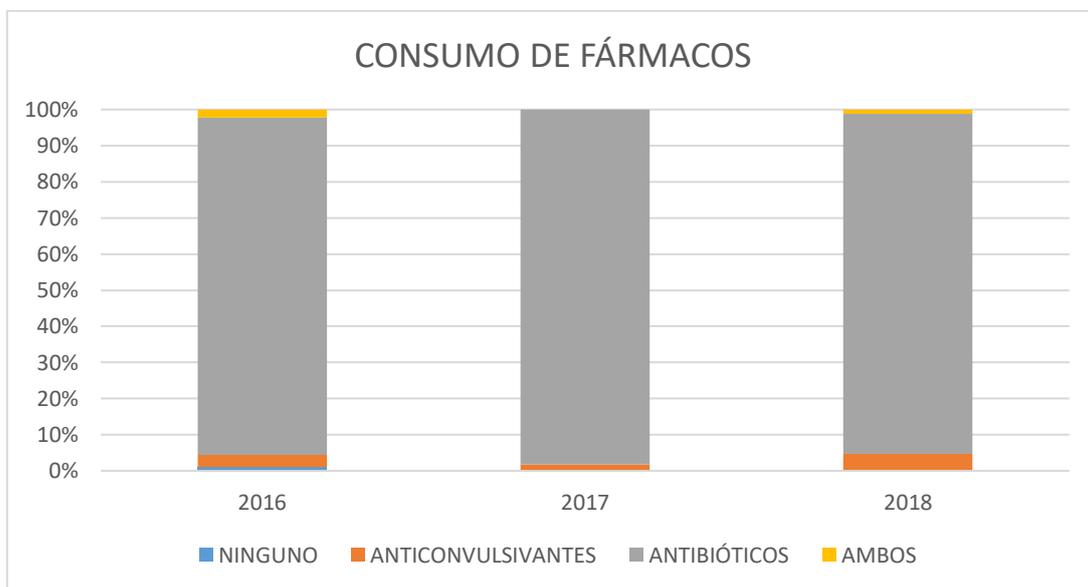
MALFORMACIONES	EDAD MATERNA					
	<18 AÑOS	Fe	18-40 AÑOS	Fe	POST TÉRMINO: >42 SEMANAS	Fe
LABIO LEPORINO UNILATERAL	1	4,367088608	21	16,88607595	1	1,746835443
FISURA DEL PALADAR SIN OTRA ESPECIFICACIÓN -PALADAR HENDIDO	4	3,797468354	15	14,6835443	1	1,518987342
FISURA DEL PALADAR CON LABIO LEPORINO UNILATERAL	4	1,898734177	5	7,341772152	1	0,759493671
FISURA DEL PALADAR DURO	3	1,898734177	6	7,341772152	1	0,759493671
FISURA DEL PALADAR BLANDO	1	1,708860759	7	6,607594937	1	0,683544304
FISURA DEL PALADAR DURO Y DEL PALADAR BLANDO	2	1,329113924	4	5,139240506	1	0,53164557
<b>TOTAL</b>	15	15	58	58	6	6

*Tabla 11: Análisis de Chi Cuadrado entre Variedades Morfológicas más frecuentes y Edad Materna*

Como se puede observar hay observaciones esperadas menores con un valor menor a 5 que representan más del 20% del total de celdas, por lo cual no se debe utilizar ji cuadrado ya que podría dar una conclusión errónea. Pero se procederá más adelante a hacer un análisis descriptivo.

- **Fármacos**

Como se muestra en la figura aproximadamente el 90% de las mujeres gestantes, madres del paciente con alguna variedad de morfología tuvo una ingesta de antibióticos durante el embarazo. También se observa una época atípica en el año 2017, donde no hubo en la muestra ingesta de algunos de los fármacos como anticonvulsivantes, antibióticos o ambos. Lo cual puede ser por falta de información verídica en los registro de la base de datos.



*Gráfica 5: Frecuencia de Consumo de fármacos en cada año del trabajo de investigación*

Se evidencia un predominante consumo de antibióticos con respecto al consumo de anticonvulsivantes, ambos o ninguno de ellos. Por lo cual se detalla la frecuencia relativa correspondiente a quienes consumieron antibióticos durante el embarazo. Para el año 2016 93% de las embarazadas consumieron antibióticos, 98% en el año 2017 y 94% en el año 2018. Es decir, en promedio 94,98% de las embarazadas a lo largo de los 3 años consumieron antibióticos.

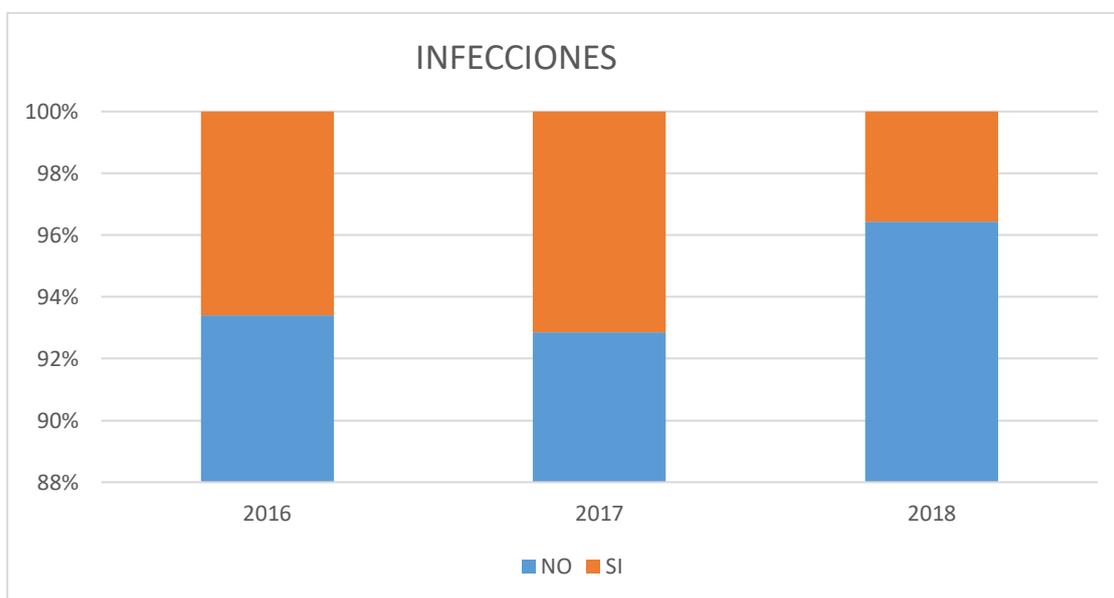
MALFORMACIONES	FÁRMACOS					
	NINGUNO	Fe	ANTICONVULSIVOS	Fe	ANTIBIÓTICOS	Fe
LABIO LEPORINO UNILATERAL	0	0,291139 241	0	0,873417 722	23	21,83544 304
FISURA DEL PALADAR SIN OTRA ESPECIFICACIÓN-PALADAR HENDIDO	0	0,253164 557	1	0,759493 671	19	18,98734 177
FISURA DEL PALADAR CON LABIO LEPORINO UNILATERAL	1	0,126582 278	0	0,379746 835	9	9,493670 886
FISURA DEL PALADAR DURO	0	0,126582 278	1	0,379746 835	9	9,493670 886
FISURA DEL PALADAR BLANDO	0	0,113924 051	1	0,341772 152	8	8,544303 797
FISURA DEL PALADAR DURO Y DEL PALADAR BLANDO	0	0,088607 595	0	0,265822 785	7	6,645569 62
<b>TOTAL</b>	1	1	3	3	75	75

*Tabla 12: Análisis de Chi Cuadrado entre Variedades Morfológicas más frecuentes y fármacos consumidos por madres*

Con una  $\chi^2$  igual a 10,94 y 10 grados de libertad se rechaza la hipótesis nula. Con respecto a este estadístico ji cuadrado, no se rechaza la hipótesis nula ya que no se encuentra suficiente evidencia de que los fármacos hayan aportado de manera significativa para la aparición de labio leporino o sus variaciones morfológicas.

- **Infecciones**

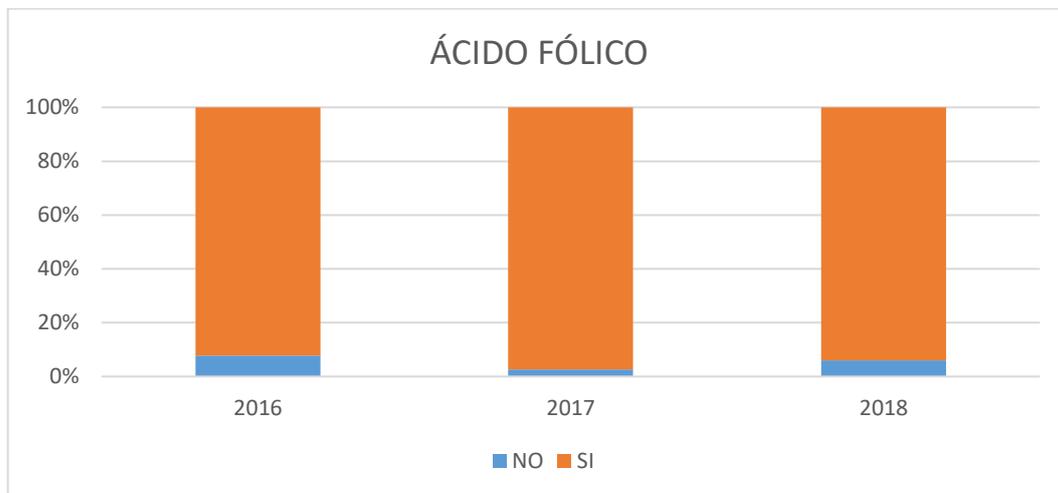
Se determina que para el año 2016 el 93% de las gestantes no presentó infecciones (TORCH positivo), 7% si presentó infecciones. En el año 2017 el 92,5% de las gestantes no presentó infecciones y el 7,5% si presentó infecciones. Y en el año 2018 el 96,5% no presentó infecciones y tan solo el 3,5% si presentó infecciones. Por lo tanto, en promedio el 94% de las gestantes a lo largo de los tres años no presentó infecciones.



*Gráfica 6: Frecuencia de Infecciones (TORCH) en cada año del período de estudio*

- **Ácido Fólico**

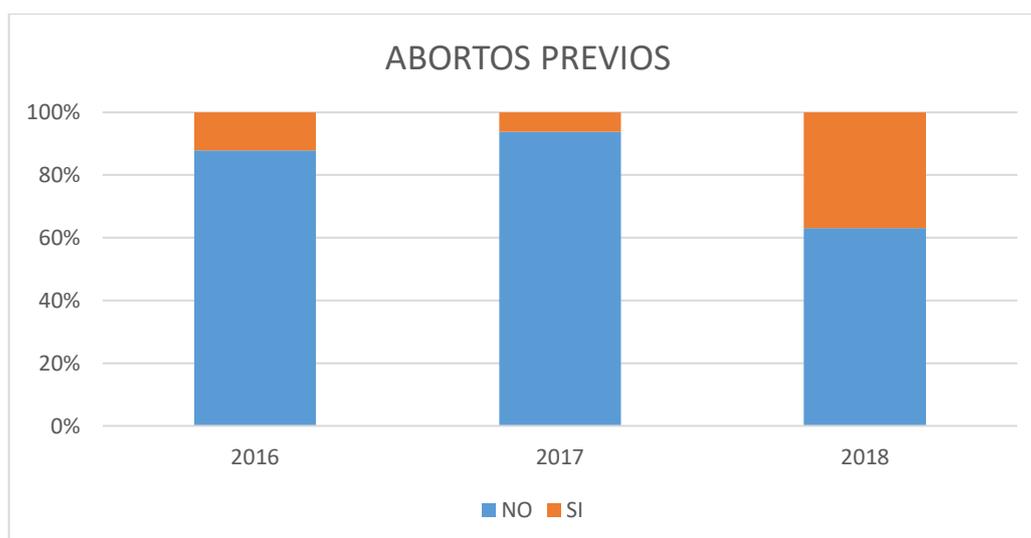
Se observa que el año 2016 el 92,3% de las madres de los pacientes con malformaciones si ingirió ácido fólico y el 7,7% no lo ingirió. En el año 2017 97% de las madres de los pacientes si ingirió ácido fólico y el 3% no lo hizo. Y para el año 2018 el 94% si ingirió ácido fólico y el 6% no lo ingirió. Así se obtiene que el 94,42% en promedio si ingirió ácido fólico.



*Gráfica 7: Frecuencias de Ingesta de Ácido Fólico en cada año del período de estudio*

- **Abortos**

En la siguiente gráfica se muestra el porcentaje que representa a la cantidad de mujeres que tuvieron abortos antes del embarazo del paciente con esta malformación que se obtuvo en la muestra.



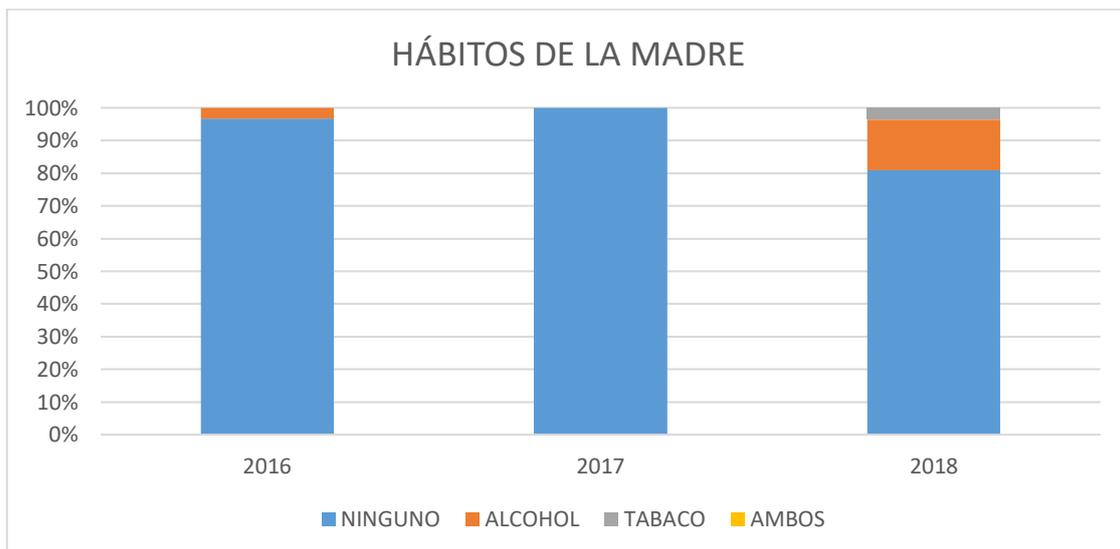
*Gráfica 8: Frecuencia de Historia de Abortos Previos de madres en cada año de la muestra de estudio*

En el año 2016 se evidencia que 89% de mujeres no se realizó ningún aborto previo, y 11% si lo hizo. En el año 2017 el 93,7% no se realizó ningún aborto y el 6,3% si se había realizado algún aborto. Para el año 2018 el 63% no se realizó ningún aborto y el 37% si se realizó.

Con lo cual se puede notar que para el año 2018 hubo una mayor frecuencia relativa de abortos previos; es decir que un 37% de las madres de hijos con malformaciones tuvieron abortos previos. En promedio se tiene que 81% de madres de hijos con malformaciones tuvieron algún aborto y el 17% en promedio si tuvieron abortos previos.

- **Hábitos de los padres**

Dentro de los hábitos de los padres, se consideró la ingesta o exposición a sustancias teratogénicas y de consumo público, como lo son el alcohol y el tabaco. En este proyecto, se reflejan los siguientes resultados de los hábitos de las madres durante el período de gestación:



*Gráfica 9: Frecuencia de Hábitos de la Madre (Ingesta de Alcohol y Tabaco) en cada año de la muestra de estudio*

En el año 2016 el 96% de las mujeres no mostraron tener algún hábito de consumo de alcohol o tabaco y el 4% se afirma que si bebían alcohol. Para el año 2017 el 100% de las mujeres no tenían hábitos de consumo de alcohol o tabaco. Y para el año 2018 80,9% de las mujeres no tenían hábitos de consumo de alcohol o tabaco, el 15% tenían una ingesta de alcohol y el 3,5% tenían el hábito de fumar.

- **Lugar de procedencia**

A continuación, se observan el número de pacientes provenientes de las diferentes provincias con malformaciones que fueron atendidos en este centro hospitalario en el año 2016, 2017 y 2018 respectivamente.

<b>PROVINCIAS</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>TOTAL</b>
AZUAY	0	1	1	2
BOLÍVAR	1	2	0	3
COTOPAXI	0	1	0	1
EL ORO	7	3	3	13
GUAYAS	64	81	59	<b>204</b>
LOJA	0	1	0	1
LOS RÍOS	10	17	13	40
MANABÍ	2	1	1	4
SANTA ELENA	3	6	7	16
STO. DOMINGO	1	1	0	2
TUNGURAHUA	1	0	0	1
<b>TOTAL</b>	89	114	84	287

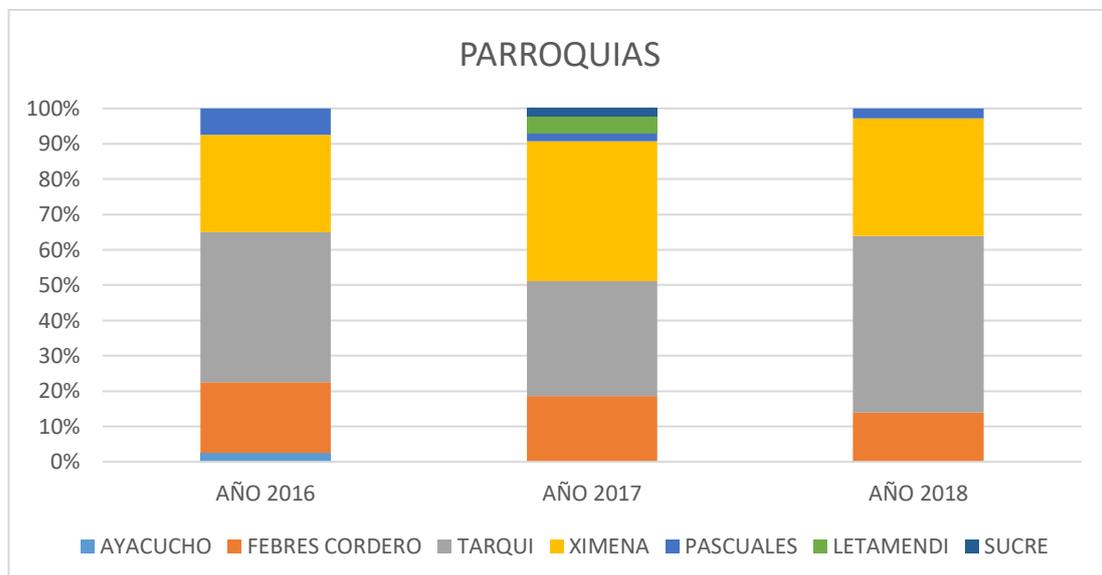
*Tabla 13: Cantidad de pacientes en cada provincia durante cada año del período de estudio*

Donde se observa que 204 pacientes son provenientes del Guayas es decir el 71,1%, seguido de 40 pacientes provenientes de Los Ríos que representan el 13,9% y el resto de pacientes representan menos del 10% en total provenientes de otras provincias diferentes. Debido a la gran afluencia de pacientes de esta provincia, se denotó necesario una determinación en cuanto al lugar de procedencia, por lo cual se analizó el cantón en el cual residían los pacientes:

CANTÓN	AÑO 2016	AÑO 2017	AÑO 2018
GUAYAQUIL	40	43	36
BALAO	1	2	0
BALZAR	1	3	2
DAULE	3	2	3
DURÁN	3	3	2
EMPALME	3	1	1
EL TRIUNFO	1	1	0
MILAGRO	2	9	4
NARANJAL	2	0	1
NARANJITO	1	2	2
PALESTINA	1	1	1
PEDRO CARBO	1	2	3
SAMBORONDON	2	2	0
SANTA LUCÍA	1	1	1
SALITRE	1	2	1
PLAYAS	1	3	1
COLIMES	0	1	0
LOMAS DE SARGENTILLO	0	1	0
SAN JACINTO DE YAGUACHI	0	2	1
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>81</b>	<b>59</b>

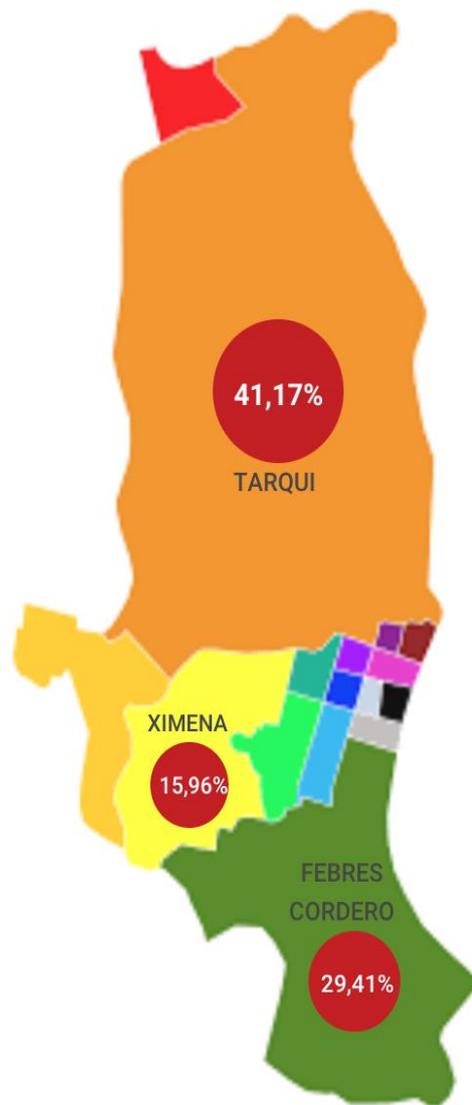
*Tabla 14: Cantidad de pacientes por cantones de la provincia del Guayas en cada año del período de estudio*

Se determinó que de un total de 204 pacientes de los 3 años 58,3% provienen de Guayaquil, 7,4% de Milagro, 3,9% de Daule, 3,9% de Durán y 26,5% de los demás cantones del Guayas. A su vez, se recolectó datos relacionados a la parroquia o localidad de vivienda de los pacientes con diagnóstico de Fisura Labial y/o Paladar Hendido en sus diferentes variedades morfológicas; es así que, al analizar la información correspondiente se obtuvo lo siguiente:



*Gráfica 10: Frecuencia de pacientes con Fisura Labial y/o Paladar Hendido de las parroquias del cantón Guayaquil en cada año del período de estudio*

En donde se evidenció que en el año 2016 el 20% de pacientes provenían de la parroquia Febres Cordero, el 43% de Tarqui y el 28% de Ximena. Para el año 2017 el 19% provenían de Febres Cordero, el 33% de Tarqui y el 40% de Ximena. Y para el año 2018 el 14% eran provenientes de Febres Cordero, 50% de Tarqui y 33% de Ximena.



*Ilustración 3: Mapa de las parroquias de Guayaquil con mayor frecuencia de pacientes con Fisura Labial y/o Paladar Hendido*

De acuerdo al mapa expuesto, existe una concentración de pacientes provenientes de la parroquia Tarqui de Guayaquil la cual forma parte de las parroquias urbanas de este cantón, seguida de las parroquias Ximena y Febres Cordero, mientras que el resto de parroquias en conjunto presentaron a lo largo de 3 años una frecuencia del 13,46%.

## **CAPÍTULO 5**

### **5.1. DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

El objetivo general del trabajo de investigación fue analizar los factores asociados al desarrollo de Fisura Labial y Paladar Hendido en pacientes pediátricos (período 2016-2018) con una muestra de 287 pacientes; de los cuales: 59,2 % de los pacientes presentaron alteraciones del Paladar (Q35.1, Q35.3, Q35.5, Q35.9); el 16,7% representan los pacientes con Fisura Labial (Q36.0 y Q36.9) y el 24,1% corresponde a los niños diagnosticados con Fisura de Labio y Paladar (Q37.0, Q37.1, Q37.2, Q37.4, Q37.9).

Por lo tanto como resultado el Paladar Hendido aislado en sus diferentes presentaciones morfológicas es la malformación orofacial más frecuente en esta muestra durante el período de estudio establecido. Se encontraron diferencias al comparar con un estudio estacional en Minas Gerais state en Brazil(77), donde se analizó una muestra de 361 pacientes, de los cuales sólo el 18.4% comprendió de casos con Paladar Hendido; mientras que, la anomalía congénita facial más frecuente es la Fisura Labial con Paladar Hendido con un 53.7%. Por otra parte, en un estudio de reporte de casos de Operación Sonrisa en Ecuador se definió que el tipo de malformación orofacial recurrente fue la Fisura de Labio y Paladar Hendido en un 49.5%, pero el 60% de casos fueron correspondientes a la provincia de Pichincha mientras que Guayas tomó sólo un 30%.

En cuanto a los tipos de morfologías más predominantes, como resultado se obtuvo que la Fisura de Paladar Blando representa el 21,83% de casos entre las presentaciones más frecuentes en el período de estudio, siendo ésta el subtipo de morfología con mayor número de casos; mientras que en un trabajo de investigación realizado en Cuenca – Ecuador(78), se determinó en una muestra

de 305 individuos que la Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando con Labio Leporino Unilateral (26.6%) se presentó de forma preponderante. A su vez, de acuerdo a un estudio de reportes de casos en Operación Sonrisa(79), el subtipo de alteración más frecuente reportado fue la Fisura Labiopalatina Izquierda (21.6%), pero en la región costa la variedad morfológica más predominantes fue el Paladar Hendido en un 23.8%.

En la muestra estudiada, se definió que los casos de Fisura Labial y/o Paladar Hendido correspondieron en mayor proporción al sexo masculino en un 54% en el 2016, el 59% el 2017 y casi el 60% en el 2018; similar a lo reportado en un análisis de la base de datos del Estudio Nacional para la Prevención de Defectos al Nacimiento publicado por la American Cleft Palate Craniofacial Association(80), en la cual se analizaron 2779 individuos con Fisura Labial con/sin Paladar Hendido y 1310 casos de Paladar Hendido Aislado, dando como resultado que el sexo masculino constituyó uno de los factores de riesgo con mayor fracción atribuible a la población con un valor de 26.53%.

Otro de los factores analizados fue la etnia, para la cual se encontró que la raza mestiza fue la que más presentó este tipo de patologías en un 100%, 88% y 98% para los años 2016, 2017 y 2018, respectivamente. Siendo estos resultados concordantes con el trabajo realizado en el Hospital Ginecoobstétrico Isidro Ayora de Quito(81) desde el 2010 hasta 2015, en el cual la raza mestiza representó el 96,7% (2010), 93,9% (2011), 93,5% (2012), 81,8% (2013), 82,6% (2014), 100%(2015) con un total de 147 pacientes, es decir un 90.7%.

Por otro lado, estos valores difieren de investigaciones realizadas en otros países latinoamericanos, como es el caso de Cuba, donde se realizó un análisis de las historias clínicas de 46 pacientes del Hospital Pediátrico Quirúrgico Docente de Centro Habana en el período 2008 - 2013(82), dentro del cual se

determinó que la raza mestiza solo implicaba un 30,4% y a su vez se evidenció en estos pacientes que el 13% correspondía a Fisura Palatina; mientras que la raza blanca constituyó 65,2% del mismo con un claro predominio de Fisura Labial Aislada en estos pacientes en un 26.1%.

Los factores asociados más frecuentes de acuerdo a la muestra analizada son: Antecedentes Familiares, Edad Materna, Consumo de Fármacos y el Consumo de Ácido Fólico; definidos tras la determinación por método ANOVA y al encontrarse que se presentaron en el mayor porcentaje de pacientes; pero estas dos últimas variables mediante análisis estadístico Chi Cuadrado se definió que se acepta la hipótesis nula en estos casos. Las otras variables mencionadas, fueron de igual manera analizadas en un estudio de caso control llevado a cabo en Guandong – China, en el cual se empleó una muestra de 958 pacientes procesada por método Chi Cuadrado.

De acuerdo a lo obtenido, en el presente estudio se determinó que en promedio el 65% de los casos tienen un familiar con alguna de estas malformaciones orofaciales. Semejante a los resultados de Guandong, el cual reflejó que aquellos casos con madres que poseían parientes con estas patologías eran más propensas a presentar las mismas ( $\chi^2$  family history = 46.851). Así mismo, en la Edad Materna se estableció que la edad promedio fue de 19 – 40 años, mientras que según Yu Lin(83) los hijos de madres menores de 19 años son más propensos a desarrollar este tipo de malformaciones ( $\chi^2$  <19 = 17.636).

## 5.2. CONCLUSIONES

Se efectuó un estudio de carácter retrospectivo acerca de la Fisura Labial y/o Paladar Hendido en pacientes menores de 16 años del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante en la ciudad de Guayaquil, empleando un total de 287 historias clínicas. A partir de ello, se determinó que la malformación orofacial más frecuente en este período de estudio fue la Fisura de Paladar Aislado.

La variedad morfológica más frecuente en la muestra de estudio durante el período 2016-2018 fue la Fisura del Paladar Blando Unilateral, seguida de otras como: Fisura del Paladar sin otra especificación, Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando, Labio Leporino Unilateral y Fisura del Paladar Duro.

A su vez en cada año, el subtipo de anomalía congénita predominante correspondió de la siguiente manera: el Labio Leporino Unilateral en el 2016, la Fisura del Paladar Blando Unilateral en el año 2017 y la Fisura del Paladar Duro y del Paladar Blando en 2018. En el caso del Labio Leporino, se pudo denotar una notable disminución de casos en los años 2017 y 2018.

En la muestra de estudio, el sexo masculino fue más predominante en toda la muestra de pacientes durante el período de estudio con porcentajes similares en cada año; similarmente, la etnia mestiza fue la más frecuente. Adicionalmente, el Antecedente Familiar es el factor asociado al feto más frecuentes en los casos con base en lo analizado.

En cuanto a los factores asociados a la madre, se halló que los más frecuentes fueron: Edad Materna y Consumo de Fármacos. Con respecto a la edad materna, se encontró que el rango promedio más frecuente comprende

entre los 18 – 40 años de edad. En el caso del Consumo de Fármacos se detectó que mayor parte de las madres en algún momento del embarazo consumieron antibióticos.

A partir del análisis ANOVA se definió que las variedades morfológicas más frecuentes presentaron medias similares a lo largo de los 3 años. Se empleó el análisis de Chi Cuadrado para establecer la dependencia entre estos subtipos de anomalías y los factores de riesgo más frecuentes, al aplicar la prueba se obtuvo como resultado en todos los casos el no rechazo de la hipótesis nula, es decir no se encontró dependencia entre las variables analizadas.

Al recabar la información con respecto al lugar de procedencia se observó que la mayor cantidad de pacientes provinieron de la provincia del Guayas, de los cuales los casos más frecuentes correspondieron al cantón Guayaquil, detectándose que la mayor cantidad de pacientes se concentraron en la parroquia Tarqui; realizándose este análisis con la finalidad de definir si en algún año del trabajo de investigación se presentó grandes concentraciones de pacientes de parroquias diferentes, con la finalidad de dar una pauta para futuras investigaciones respecto a factores medioambientales o de exposición de las embarazadas en sus viviendas y su repercusión sobre el feto.

### **5.3. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES**

A partir de los resultados obtenidos, detectándose los factores de riesgo más frecuentes en la población, se recomienda que las embarazadas lleven a cabo sus controles prenatales para el diagnóstico precoz de este tipo de malformaciones, sobre todo en caso de un antecedente familiar conocido, puesto que en varios estudios comparativos mencionados se halló una elevada incidencia de este factor de riesgo en la manifestación de estas patologías.

Se sugiere brindar una oportuna educación prenatal acerca de la importancia del consumo de ácido fólico durante la gestación y del reporte de cualquier medicamento que se ingiera durante el embarazo debido a las repercusiones que podría tener sobre el mismo.

Una limitación relevante fue el carácter del estudio (retrospectivo) que empleó datos previos del sistema hospitalario, ya que no pueden controlarse aspectos como la calidad de la entrevista para obtención de la información y la veracidad de las respuestas.

En el consumo de fármacos no se especificó en qué momento del embarazo se tomaron los medicamentos y para el ácido fólico no se notificó si la embarazada tuvo una ingesta correcta un mes antes o en el primer trimestre del embarazo donde se recomienda su uso de acuerdo a la literatura, por lo que el análisis de estas variables podría verse modificado en otra clase de estudio incorporando estos criterios.

Se pretende que este trabajo de investigación constituya una base para los profesionales en las distintas áreas de salud para la creación de los programas pertinentes, e incluso se busca motivar otras profesiones a involucrarse en proyectos que contribuyan a la atención de estas enfermedades, como en el desarrollo de centros especializados. Es importante la generación y aplicación de otros diseños de investigación con la finalidad de obtener datos que reflejen la incidencia actual de la Fisura Labial y el Paladar Hendido en el Ecuador.

## ANEXOS

### ANEXO 1 FORMULACIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Tema:** Factores asociados al desarrollo de Fisura Labial y/o Paladar Hendido en menores de 15 años del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante de Guayaquil, período 2016-2018.

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 15 años
- Pacientes diagnosticados con Fisura Labial y/o Paladar Hendido
- Pacientes con toda la información requerida en Historia Clínica

CÓDIGO: GOC01

FECHA: (dd/mm/aa).....

 /  

#### I. DATOS PERSONALES DEL PACIENTE

1) Sexo.....  F  M

- 1= masculino
- 2= femenino

2) Etnia.....

- 1= Negro
- 2= Mestizo
- 3= Indígena
- 4= Blanco
- 5= Montubio

3) Edad Materna.....

- 1 = <18
- 2 = 18 – 40
- 3 = >40

4) Antecedente Familiar.....

- 0 = No
- 1 = Sí

5) Fármacos.....

- 0= ninguno
- 1= anticonvulsivantes

**2= antibióticos**

**3= ambos**

6) Infecciones (TORCH).....

**0 = No**

**1 = Sí**

7) Ácido Fólico.....

**0= No**

**1= Sí**

8) Abortos.....

**0 = No**

**1 = Sí**

9) Hábito de la madre.....

**0 = Ninguno**

**1 = Alcohol**

**2 = Tabaco**

**3 = Ambos**

10) Lugar de Procedencia (parroquias).....

**1 = Ayacucho**

**2= Febres Cordero**

**3= Letamendi**

**4= Tarqui**

**5= Pascuales**

**6= Sucre**

**7= Ximena**

11) Desarrollo de Fisura Labial y/o Paladar Hendido.....

**1 = Fisura Labial**

**2 = Fisura de Labio y Paladar**

**3 = Paladar Hendido**

## ANEXO 2 CARTA DE SOLICITUD A HOSPITAL



•

Guayaquil, 26 de abril de 2019

Dra. Kira Sánchez Piedrahita  
**DIRECTORA ASISTENCIAL**  
**HOSPITAL DR. FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE**

De mis consideraciones:

Estimada Directora, yo Geanella Dennisse Orellana Camacho, me permito manifestar que como estudiante del último año de la facultad de medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ha sido aprobado el tema: **FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO EN MENORES DE 15 AÑOS DEL HOSPITAL DR. FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE DE GUAYAQUIL, PERIODO 2016-2018** para mi trabajo de titulación. Por ello, me dirijo a usted respetuosamente para solicitarle me autorice el acceso a la base de datos del hospital con el fin de recolectar datos estadísticos para la realización del trabajo de titulación previo a la obtención del título de **MÉDICO**.

Adjunto documentación pertinente. |

Agradezco de antemano su atención.

Atentamente,

Geanella Dennisse Orellana Camacho  
Correo electrónico: [geaorellana@uees.edu.ec](mailto:geaorellana@uees.edu.ec)  
Teléfono: 0994097299

## ANEXO 3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO: 2019

ETAPAS	MES	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE				DICIEMBRE			
	SEMANAS	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Elección de tema, elaboración de ficha técnica		■	■	■	■																																												
Revisión de ficha de tesis					■	■	■	■	■																																								
Elaboración Capítulo I						■	■	■	■	■	■	■	■																																				
Elaboración Capítulo II										■	■	■	■	■	■	■	■																																
Elaboración Capítulo III														■	■	■	■	■	■	■	■																												
Recolección de Datos																		■	■	■	■	■	■	■	■																								
Elaboración Capítulo IV																						■	■	■	■	■	■	■	■																				
Elaboración Capítulo V																										■	■	■	■	■	■	■	■																
Elaboración Capítulo VI																														■	■	■	■	■	■	■	■												
Entrega Final del Borrador del informe																																		■	■	■	■												
Corrección del borrador del informe																																						■	■	■	■								
Entrega Final del trabajo escrito																																									■								
Elaboración de Power Point																																									■								

Firma de Tutor: Msc. Magdalena Aray Andrade



## ANEXO 4 CARTA DE PERMISO HFIB

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA



CZ8S - Hospital del Niño "Dr. Francisco De Icaza Bustamante"  
Dirección Asistencial

Memorando Nro. MSP-CZ8S-HFIB-DA-2019-3835-M

Guayaquil, 14 de mayo de 2019

**PARA:** Sra. Dra. Mgs. Jenny Elizabeth De Mori Rodas  
Coordinadora de Docencia e Investigación - HFIB

**ASUNTO:** EN RESPUESTA A: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA  
RECOLECCIÓN DE DATOS DE LA SRTA. ORELLANA GEANELLA

De mi consideración:

Cordiales saludos, en atención y respuesta al Memorando de referencia No.MSP-CZ8S-HFIB-GDI-2019-0317-M suscrito por la Dra. Jenny De Mori Rodas, Coordinadora de Docencia; a través del cual informa sobre el trámite pertinente de autorización para la solicitud de la Srta. Orellana Camacho Geanella, con C.I: 093048280-7, estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, con el tema: "FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE FISURA LABIAL Y/O PALADAR HENDIDO EN MENORES DE 15 AÑOS DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE. PERIODO 2016 – 2018", mismo que cumple con todos los requisitos, por lo cual se recomienda a su autoridad, autorizar la solicitud

En virtud de lo expuesto informo a ustedes que la DAS Autoriza este requerimiento Particular que cumpla en informar para los fines consiguientes.



Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

*Documento firmado electrónicamente*

Dra. Kira Evelyn Sánchez Piedrahita  
DIRECTORA ASISTENCIAL HOSPITAL FRANCISCO ICAZA BUSTAMANTE

Av. Quito y Gómez Rendón  
Guayaquil – Ecuador • Código Postal: 090315 • Teléfono: 593 (04) 2597-500 • www.hfib.gob.ec

\* Documento Emiso electrónicamente por QuiQui

1/2

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chacón Cantos JS. Impacto de un modelo de calidad en el desempeño hospitalario. Caso del Hospital del niño Dr. Francisco Icaza Bustamante (HNFIB). 3C Empresa. 24 de febrero de 2017;6(1):37-53.
2. Stone C. Cleft Lip and Palate: Etiology, Epidemiology, Preventive and Intervention Strategies. *Anat Physiol* [Internet]. 2013 [citado 30 de abril de 2020];04(03). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/cleft-lip-and-palate-etiology-epidemiology-preventive-and-intervention-strategies-2161-0940.1000150.php?aid=28428>
3. Ramírez-Cheyne J, Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Saldarriaga W. Defectos congénitos en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia. *Rev chil obstet ginecol*. diciembre de 2015;80(6):442-9.
4. Leiva N, Stange C, Ayala F, Fuentes V. Clasificación anatómica: una propuesta para categorizar las fisuras labiopalatinas. *Odontol sanmarquina*. 12 de septiembre de 2019;22(3):245-9.
5. Tovani Palone MR, Saldias Vargas VP. Factores genéticos y fisuras orofaciales no sindrómicas. *Rev Fac Med*. 14 de julio de 2016;64(2):381.
6. Mena-Olalde J, González-Díaz I, Venegas-Gómez T, González-Díaz V, Medina-Aguilar S. Epidemiología descriptiva de hendiduras labiopalatinas en la Clínica de Labio y Paladar Hendidados de Morelia, Michoacán, México (1989-2012) y su comparación con algunas poblaciones internacionales. 2017;43:5.
7. Tirado Amador LR, Madera Anaya MV, González Martínez FD. Interacciones genéticas y epigenéticas relacionadas con fisuras de labio y paladar no sindrómicas. *Av Odontoestomatol*. febrero de 2016;32(1):21-34.
8. Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H. Risk factors involved in orofacial cleft predisposition – review. *Open Medicine* [Internet]. 5 de febrero de 2015 [citado 30 de abril de 2020];10(1). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/med/open-issue/article-10.1515-med-2015-0027/article-10.1515-med-2015-0027.xml>
9. Balaji S. Burden of orofacial clefting in India, 2016: A global burden of disease approach. *Ann Maxillofac Surg*. 2018;8(1):91.
10. Stewart BT, Carlson L, Hatcher KW, Sengupta A, Vander Burg R. Estimate of Unmet Need for Cleft Lip and/or Palate Surgery in India. *JAMA Facial Plast Surg*. 1 de septiembre de 2016;18(5):354.
11. Nirmala S. Dental concerns of children with lip cleft and palate - a review. *JPNC* [Internet]. 19 de julio de 2018 [citado 30 de abril de 2020];8(4). Disponible en: <https://medcraveonline.com/JPNC/dental-concerns-of-children-with-lip-cleft-and-palate--a-review.html>

12. Raut JR, Simeone RM, Tinker SC, Canfield MA, Day RS, Agopian AJ. Proportion of Orofacial Clefts Attributable to Recognized Risk Factors. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. febrero de 2019;56(2):151-8.
13. Ojeda LC, Benítez Leite S. Factores de riesgo prenatales y su asociación a malformaciones congénitas en un Hospital Universitario de Referencia. *Pediatr (Asunción)*. 20 de julio de 2018;45(1):8-16.
14. Pawluk MS, Campaña H, Rittler M, Poletta FA, Cosentino VR, Gili JA, et al. Individual deprivation, regional deprivation, and risk for oral clefts in Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 12 de octubre de 2017;41:1.
15. Panamonta V, Msn SP, Panamonta M, Chowchuen B. Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. 2015;98:11.
16. HFIB continúa operando malformaciones congénitas [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.hfib.gob.ec/index.php/sala-de-prensa/238-hfib-continua-operando-malformaciones-congenitas>
17. Líneas de Investigación – Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI- Dr. Leopoldo Izquieta Pérez [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.investigacionsalud.gob.ec/lineas-de-investigacion/>
18. CDC. Facts about Cleft Lip and Cleft Palate | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/cleftlip.html>
19. Lombardo-Aburto E. La intervención del pediatra en el niño con labio y paladar hendido. *Acta Pediatr Mex*. 30 de junio de 2017;38(4):267.
20. Matute J, Lydick EA, Torres OR, Owen KK, Jacobsen KH. Prevalence of Cleft Lip and Cleft Palate in Rural North-Central Guatemala. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. mayo de 2015;52(3):377-80.
21. Ahmed MK, Bui AH, Taioli E. Epidemiology of Cleft Lip and Palate. En: Almasri MA, editor. *Designing Strategies for Cleft Lip and Palate Care* [Internet]. InTech; 2017 [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/designing-strategies-for-cleft-lip-and-palate-care/epidemiology-of-cleft-lip-and-palate>
22. Berner JE, Will P, Loubies R, Vidal P. Examen físico de la cavidad oral. :4.
23. Olaechea Ramos MA, Sovero Gaspar A, Gutiérrez-Ventura F. Evaluación anatómica del paladar blando mediante resonancia magnética. Artículo de revisión. *Rev Estomatol Herediana*. 6 de octubre de 2018;28(3):201.
24. Dosoky MA-A, ————. A NEW SURGICAL MODIFICATION FOR REPAIR OF CLEFT PALATE. 2015;13(1):9.

25. Tarr J, Lambi A, Bradley J, Barbe M, Popoff S. Development of Normal and Cleft Palate: A Central Role for Connective Tissue Growth Factor (CTGF)/CCN2. *JDB*. 19 de julio de 2018;6(3):18.
26. Carstens MH. Mechanisms of cleft palate: developmental field analysis. En: Bennun RD, Harfin JF, Sándor GKB, Genecov D, editores. *Cleft lip and palate management* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015 [citado 1 de mayo de 2020]. p. 1-22. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119050858.ch1>
27. Shaye D, Liu CC, Tollefson TT. Cleft Lip and Palate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. agosto de 2015;23(3):357-72.
28. Labio leporino y hendidura del paladar - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cleft-palate/symptoms-causes/syc-20370985>
29. Kadir A, Mossey PA, Orth M, Blencowe H, Sowmiya M, Lawn JE, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. septiembre de 2017;54(5):571-81.
30. Deshpande AS, Goudy SL. Cellular and molecular mechanisms of cleft palate development: CLP Development. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. febrero de 2019;4(1):160-4.
31. Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, Figueiredo JC. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Front Physiol* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 1 de mayo de 2020];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00067>
32. Ramanathan A. Cleft Lip and Cleft Palate: A Comprehensive Understanding of Etiology, Pathogenesis and an Oral Physician's Role in Comprehensive Care. *Science Journal of Clinical Medicine*. :6.
33. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. marzo de 2017;54(2):175-88.
34. España, Ministerio de Sanidad SS e I, Boletín Oficial del Estado (España). Clasificación Internacional de Enfermedades: 10ª revisión : Modificación clínica : CIE.10.ES. Vol. 1, Vol. 1,. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad : Boletín Oficial del Estado; 2018.
35. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, et al. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. 2017;19(3):7.
36. Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and Gender Differences Research Design for Basic, Clinical, and Population Studies: Essentials for Investigators. *Endocrine Reviews*. 1 de agosto de 2018;39(4):424-39.

37. Sohag Faculty of Medicine, Plastic Surgery Department, Sohag University, Sohag, Egypt., S S. Gender Differences in the Care of Cleft Lip and Palate Patients at Sohag Craniofacial Center. *IJSR*. 16 de diciembre de 2019;136-40.
38. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, et al. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. :7.
39. Więckowska B, Materna-Kiryłuk A, Wiśniewska K, Kossowski T, Latos-Bieleńska A. The detection of areas in Poland with an increased prevalence of isolated cleft lip with or without cleft palate. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015;22(1):8.
40. Munabi NCO, Swanson J, Auslander A, Sanchez-Lara PA, Davidson Ward SL, Magee WP. The Prevalence of Congenital Heart Disease in Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate: A Systematic Review of the Literature. *Annals of Plastic Surgery*. agosto de 2017;79(2):214-20.
41. Hlongwa P, Levin J, Rispel LC. Epidemiology and clinical profile of individuals with cleft lip and palate utilising specialised academic treatment centres in South Africa. Isangula KG, editor. *PLoS ONE*. 9 de mayo de 2019;14(5):e0215931.
42. Department of Oral Medicine and Periodontology, Bibi Aseefa Dental College, SMBB Medical University Larkana., Yousif Ali Shah S, Ali Mirani S, Amin Sahito M. Evaluating Occurrence of Variable Cleft Lip and Palate Types Among Ethnic Groups of Malaysia. *J Pak Dent Assoc*. marzo de 2018;27(1):9-12.
43. Purabdollah M, Sanaeifar M, Alipoor S, Bahrami A, Saadati H, Mokhtari M. Maternal factor effect on the infants with cleft lip and cleft palate: A case–control study. *J Cleft Lip Palate Craniofac Anomal*. 2019;6(2):114.
44. Funato N, Nakamura M. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. *Int J Oral Sci*. junio de 2017;9(2):104-9.
45. Alexander B. CLEFT LIP AND PALATE-AN OVERVIEW ON ITS COMPLEX ETIOPATHOGENESIS. 2017;3(12):4.
46. Hermann NV, Darvann TA, Munch A, Kreiborg S. Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. *Orthod Craniofac Res*. noviembre de 2018;21(4):236-41.
47. Carvalho PHP de, Machado RA, Reis SR de A, Martelli DRB, Dias VO, Martelli Júnior H. Parental age is related to the occurrence of cleft lip and palate in Brazilian populations. *Braz J Oral Sci*. 20 de abril de 2017;15(2):167.
48. Schatz M, Krishnan JA, Chambers C. Implications of Changes in U.S. Food and Drug Administration Prescribing Information Regarding the Safety and Use of Asthma Biologics during Pregnancy. *Annals ATS*. octubre de 2018;15(10):1131-6.
49. Andrade C. Major Congenital Malformations Associated With Exposure to Antiepileptic Drugs During Pregnancy. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 17 de julio de 2018 [citado 2 de

mayo de 2020];79(4). Disponible en:

<https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2018/v79/18f12449.aspx>

50. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* diciembre de 2017;15(1):95.
51. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study: The link between antibiotics exposure and the risk of birth defects. *Br J Clin Pharmacol.* noviembre de 2017;83(11):2557-71.
52. Sabbagh HJ, Alamoudi NM, Abdulhameed FD, Innes NPT, Al-Aama JY, Hummida T, et al. Environmental Risk Factors in the Etiology of Nonsyndromic Orofacial Clefts in the Western Region of Saudi Arabia. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* julio de 2016;53(4):435-43.
53. Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffnerreffer K, Cooper WO, et al. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies: Sulfonamides and Risk of Congenital Anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* febrero de 2016;25(2):170-8.
54. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to Nitrofurantoin During Early Pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* febrero de 2015;37(2):150-6.
55. Divya DV. The Serological Evidence of Cytomegalovirus Infection as a Potent Aetiological Factor for Cleft Lip/Palate, Mental Retardation and Deafness. *JCDR [Internet].* 2017 [citado 2 de mayo de 2020]; Disponible en: [http://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=6&page=ZC51&issn=0973-709x&id=10067](http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=6&page=ZC51&issn=0973-709x&id=10067)
56. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* agosto de 2019;144(2):e20183095.
57. Gantt S, Dionne F, Kozak FK, Goshen O, Goldfarb DM, Park AH, et al. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 1 de diciembre de 2016;170(12):1173.
58. Howley MM, Feldkamp ML, Papadopoulos EA, Fisher SC, Arnold KE, Browne ML, et al. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Research.* 15 de noviembre de 2018;110(19):1443-54.
59. Chmurzynska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Malinowska AM, Różycka A, Radziejewska A, Kurzawińska G, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women. *Nutrition and Dietetics.* 2019;1-5.

60. Herrera M. J, Muñoz AM, Parra S. BE. FACTORES DETERMINANTES DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL FOLATO Y EL ROL DE LA VARIANTE GENÉTICA C677T DE LA ENZIMA METILEN TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA -MTHFR-. Rev chil nutr. diciembre de 2016;43(4):1-1.
61. Marini NJ, Asrani K, Yang W, Rine J, Shaw GM. Accumulation of rare coding variants in genes implicated in risk of human cleft lip with or without cleft palate. Am J Med Genet. 7 de mayo de 2019;ajmg.a.61183.
62. González BS, López ML, Rico MA, Garduño F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. J Oral Sci. 2008;50(2):123-9.
63. Neogi SB, Singh S, Pallepogula DR, Pant H, Kolli SR, Bharti P, et al. Risk factors for orofacial clefts in India: A case–control study. Birth Defects Research. 2 de octubre de 2017;109(16):1284-91.
64. Moreira HSB, Machado RA, Aquino SN de, Rangel ALCA, Martelli Júnior H, Della Coletta R. Epidemiological features of patients with nonsyndromic cleft lip and/or palate in Western Parana. Braz J Oral Sci. 13 de octubre de 2016;15(1):39.
65. Martelli DRB, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2015;81(5):514-9.
66. Woods SE, Raju U. Maternal Smoking and the Risk of Congenital Birth Defects: A Cohort Study. :5.
67. DeRoo LA, Wilcox AJ, Lie RT, Romitti PA, Pedersen DA, Munger RG, et al. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. Eur J Epidemiol. octubre de 2016;31(10):1021-34.
68. Mbuyi-musanzayi S, Kayembe TJ, Kashaal MK, Lukusa PT, Kalenga PM, Tshilombo FK, et al. Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi (DR Congo), a case-control study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. julio de 2018;46(7):1051-8.
69. Barrera C, Mezarobba N. Maternal Risk Factors Associated with Cleft Lip with or without Cleft Palate: A Review. Int J Odontostomat. agosto de 2016;10(2):359-68.
70. Ma K, Du M, Luo C, Liu Q, Wei Q, Liao M. The relationship between cleft lip and palate children with their trace elements in serum. :8.
71. jafari arman, zarea kouros, mehrgan negar. Investigating the Prevalence of Cleft Lip and Palate and Related Risk Factors among Iranian Children from 2000 to 2015: A literature review. ijp ; Int J Pediatr [Internet]. julio de 2016 [citado 3 de mayo de 2020];(Online First). Disponible en: <http://doi.org/10.22038/ijp.2016.7180>

72. Suhl J, Romitti PA, Rocheleau C, Cao Y, Burns TL, Conway K, et al. Parental occupational pesticide exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2 de septiembre de 2018;15(9):641-53.
73. Asamblea Nacional C. Constitución de la Republica del Ecuador. 2008;218.
74. Web F. CÓDIGO DE LA NIÑEZ Y ADOLESCENCIA. 2013;45.
75. Web F. LEY ORGÁNICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. 2015;8.
76. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.
77. de Aquino SN, Machado RA, Paranaíba LMR, Martelli DRB, Popoff DAV, Swerts MSO, et al. A review of seasonality of cleft births – The Brazil experience. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. enero de 2017;7(1):2-6.
78. Martínez MAA, Flor LEC. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIADO EN FONOAUDILOGÍA. 2017;59.
79. Charris FMC, Galindo MJD, Lizcano FGG, Castro MM, González-Bernal MA. Evaluación de guías de manejo para pacientes con labio y/o paladar hendido. *Revista Cubana de Estomatología*. :14.
80. Raut JR, Simeone RM, Tinker SC, Canfield MA, Day RS, Agopian AJ. Proportion of Orofacial Clefts Attributable to Recognized Risk Factors. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. febrero de 2019;56(2):151-8.
81. Sánchez O, Estefanía J. Estudio de incidencia en pacientes neonatos con labio fisurado y paladar hendido e indicadores de riesgo materno, en el hospital gineco-obstetrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito, en el periodo 2010-2015. diciembre de 2015 [citado 4 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/5385>
82. Massó DV, Gutiérrez SH. CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON FISURAS LABIO-PALATINAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE CENTRO HABANA. ENERO 2008-DICIEMBRE 2013. 2015;12.
83. Lin Y, Shu S, Tang S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. marzo de 2014;78(3):545-51.