



Factores asociados a la presencia de fisura labiopalatina en recién nacidos en un hospital peruano de tercer nivel de atención. Un estudio de casos y controles

Factors associated to the occurrence of cleft lip and palate in newborns in a tertiary care Peruvian hospital. A case-control study

Esteban A. Plasencia-Dueñas^{1,a}, Cristian Díaz-Vélez^{2,4,b}, Milagros M. Dueñas-Roque^{3,5,c}

¹ Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Chiclayo, Perú.

² Universidad Señor de Sipán. Chiclayo, Perú.

³ Universidad Tecnológica del Perú. Lima, Perú.

⁴ Oficina de Inteligencia Sanitaria, Hospital Nacional Almonzor Aguinaga Asenjo. Chiclayo, Perú.

⁵ Servicio de Genética Médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Médico cirujano; ^b médico epidemiólogo; ^c médico genetista.

Correspondencia

Esteban Alberto Plasencia Dueñas
esteban_alberto147@hotmail.com

Recibido: 17/04/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 20/08/2020

Citar como: Plasencia-Dueñas EA, Díaz-Vélez C, Dueñas-Roque MM. Factores asociados a la presencia de fisura labiopalatina en recién nacidos en un hospital peruano de tercer nivel de atención. Un estudio de casos y controles. *Acta Med Peru.* 2020;37(3):304-11. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.942>

RESUMEN

Objetivo: identificar los factores asociados a la presencia de fisura labial y/o palatina en recién nacidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, localizado en Lima – Perú, durante el periodo noviembre 2012 - diciembre 2016. **Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico, de casos y controles emparejado, con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Se analizaron 61 casos y 61 controles. La variable dependiente fue la presencia de fisura labial y/o palatina. Se recogieron también variables clínicas, epidemiológicas, obstétricas y prenatales. **Resultados:** la fisura labiopalatina con extensión completa, en el sexo masculino, fue la forma más frecuente y estuvo presente en 36 neonatos (59%), con cariotipo normal 44 (75,9%) y sin diagnóstico prenatal 40 (65,6%). Las malformaciones observadas con más frecuencia fueron las faciales 27 (44,2%) seguidas de malformaciones cardíacas (29,6%). Se construyó un modelo estadístico mediante análisis multivariado conformado por tres variables: enfermedad crónica durante el embarazo (*odds ratio* [OR]: 3,8; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1,11 - 13,08), edad materna mayor a 35 años (OR: 6,85; IC 95%: 2,69 - 17,43) y antecedente familiar (OR: 14,5; IC 95%: 1,68 - 125,56). **Conclusiones:** las enfermedades crónicas en el embarazo, la edad materna avanzada y el antecedente familiar fueron factores que aumentaron la presencia de fisura labial y/o palatina.

Palabras clave: Fisura del paladar; Malformaciones congénitas; Factores de riesgo (fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: to identify factors associated to the occurrence of cleft lip and/or palate in newborns in Edgardo Rebagliati-Martins National Hospital in Lima, Peru, during the time period from November 2012 until December 2016. **Materials and methods:** this is an analytical observational paired case-control study, with data from the Collaborative Latin-American Study of Congenital Malformations. Sixty-one cases and sixty-one controls were analyzed. The dependent variable was the presence of cleft lip and/or palate. Clinical, epidemiological, obstetric, and prenatal variables were also analyzed. **Results:** cleft lip/palate with complete extension predominantly in males was the most frequent form, and it was present in 36 neonates (59%), 44 of all children in the sample (75.9%) had normal karyotype, and 40 did not have a prenatal diagnosis (65.6%). Associated malformations most frequently observed were 27 facial cases (44.2%), followed by cardiac malformations (29.6%). A statistical model using multivariate analysis was built on, and this comprised three variables: chronic disease during pregnancy (odds ratio [OR]: 3.8; 95% confidence interval [CI]: 1.11–13.8), maternal age more than 35 years (OR: 6.85; 95% CI: 2.69–17.43), and family history (OR: 14.5; 95% CI: 1.68–125.56). **Conclusions:** chronic diseases during pregnancy, advanced maternal age, and family history were factors that increased the frequency of cleft lip and/or palate.

Keywords: Cleft palate; Congenital malformations; Risk factors (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales del desarrollo embrionario que afectan aproximadamente entre el 3 y el 5 % de los nacidos vivos, pudiendo detectarse en forma prenatal, al nacer o posteriormente. La fisura del labio y paladar son causados por la disrupción de la estructura facial normal y en su mayoría ocurren como defectos únicos; son clasificados como defectos no sindrómicos e incluyen: fisura labial, fisura del paladar y fisura labiopalatina ^[1].

La fisura del labio o paladar es la malformación congénita craneofacial más frecuente. Se reporta una incidencia mundial de aproximadamente 1 en 700 nacidos vivos (N. V.) ^[2], pudiendo variar desde 1 en 500 hasta 1 en 2 500 N. V. ^[3]. En el Perú, las cifras varían desde 0,8 en 1 000 hasta 1,7 en 1 000 N. V. ^[4-6]. Forman parte de un grupo de entidades llamados fisuras orofaciales, que se producen por fusión incompleta de los procesos faciales embrionarios ^[7,8].

Existen distintas clasificaciones usadas para describir las fisuras orales ^[9]. La fórmula de Kilner, las clasifica considerando cuatro áreas (labio, encía, paladar blando, paladar óseo), e indicando el o los lados afectados. La extensión de la fisura se valora para cada área con una escala de 0/0 (ausencia de fisura) hasta 3/3 (fisura completa) ^[10].

Su etiología no se encuentra totalmente aclarada, pero se ha considerado que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a un origen multifactorial de las fisuras orales no sindrómicas, representando una condición genética en cerca del 25 % de los casos ^[4,11-14]. Los estudios de asociación genómica (GWAS, por sus siglas en inglés) han detectado hasta 46 genes o loci asociados, siendo el gen IRF6 uno de los que presentarían mayor asociación en diferentes poblaciones ^[1].

Estas entidades no sólo tienen implicancias estéticas, sino también funcionales en la alimentación, fonación y audición

y en la integración social de los afectados ^[15,16]. Constituye además un problema económico por su costoso y prolongado tratamiento ^[17,18].

Estudios latinoamericanos han reportado como posibles factores de riesgo el antecedente familiar de fisura labial y/o palatina, el sexo masculino, la gesta (primigestación o gesta mayor a cuatro), la edad materna superior a 30 años (para algunos también la inferior a 20 años), bajo grado de instrucción, obesidad, el alcoholismo, tabaquismo (incluyendo el tabaquismo pasivo) y el consumo de ciertos medicamentos como sulfato ferroso, nifedipino, entre otros: así como evidencia controversial acerca del ácido fólico (algunos lo reportan como factor protector y otros como de riesgo) ^[3,5,6,12,13,19-25].

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) es un programa de investigación clínica y epidemiológica de anomalías congénitas en nacimientos hospitalarios latinoamericanos ^[26]. El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) es un hospital referencial peruano y el único en nuestro país que participa en el ECLAMC desde noviembre del 2012.

Anteriormente se han realizado en el país algunos estudios que intentan describir los factores de riesgo de fisuras labio palatinas; sin embargo, no se ha realizado previamente un estudio con análisis multivariado que nos permita valorar qué factores pueden ser considerados “de riesgo”, controlando el sesgo de confusión y determinando la contribución de cada variable al resultado final. Además, es la primera vez que se estudia este tema a partir de datos del ECLAMC en nuestro país, incluyendo variables como uso de medicamentos, enfermedades agudas y crónicas, no evaluadas previamente en nuestro medio.

La presente investigación tuvo como objetivo principal identificar los factores asociados a fisura labial y/o palatina en recién nacidos del HNERM en el periodo noviembre 2012-diciembre 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, caso-control emparejado. La población fueron los recién nacidos en el HNERM en el periodo noviembre 2012 - diciembre 2016.

Tamaño de muestra y muestreo

Se utilizó la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles emparejados del software Epidat v. 4.2, utilizando una proporción de casos expuestos de 61,53% (exposición a alcohol según antecedente) ^[13], y un *odds ratio* (OR) a detectar de tres, con un nivel de confianza de 95% y potencia 80%. El resultado fue un tamaño mínimo de 57 pares de sujetos; empero, se trabajó con todos los casos disponibles, cantidad que sobrepasó este número.

Definición de caso y control

Caso: definido como recién nacido en el que se observa fisura labial y/o palatina. Control: recién nacido sin malformaciones congénitas y de igual sexo que un caso que haya nacido en el hospital inmediatamente después de un caso. Cuando no fue posible tomar al nacimiento siguiente, se tomó al nacimiento vivo sin malformaciones y de igual sexo que naciese primero a partir de las 8 horas del día siguiente (según el ECLAMC). Los natimortos y abortos malformados no tuvieron control apareado ^[10].

Criterios de selección

Criterio de inclusión: todo caso y control nacido en el periodo noviembre 2012 - diciembre 2016 en el HNERM, cuyas madres hubiesen aceptado participar del ECLAMC. Criterios de exclusión: recién nacidos muertos, por no tener control apareado. Criterios de eliminación: sujetos cuya ficha de recolección de datos presentó más del 10% de datos incompletos y que no podían completarse mediante la revisión de las historias clínicas o la comunicación con los padres por vía telefónica.

Variables de estudio

La variable dependiente fue la presencia de fisura labial y/o palatina. Se describieron también las características clínicas, así como las malformaciones asociadas pudiendo ser estas múltiples o sindrómicas. Se consideró múltiple cuando el caso presentó dos o más malformaciones congénitas y sindrómica cuando se evidenció un origen común en las malformaciones congénitas del caso como las anomalías cromosómicas o sospecha de algún síndrome genético. Como variables independientes se recogieron datos epidemiológicos y prenatales: peso para la edad gestacional (grande, adecuado o pequeño para la edad gestacional), tipo de parto (eutócico o cesárea), forma de presentación (cefálica, podálica, transversa), enfermedades agudas (sí, no), enfermedades crónicas (sí, no), uso de medicamentos, grado de instrucción de la madre, antecedente familiar de fisura labial y/o palatina, número de gestación, semanas de gestación, edad gestacional al momento

del parto (en semanas), peso al nacer (gramos), edad del padre y de la madre (años). Cabe remarcar que los factores evaluados debieron estar presentes en el primer trimestre de gestación.

Recolección de datos

La información se obtuvo de la base de datos del ECLAMC del HNERM. En caso de encontrar datos clínicos incompletos se revisó la historia clínica neonatal o materna y en cuanto fuesen variables epidemiológicas se contactó por vía telefónica con los padres de los pacientes.

Análisis estadístico

La tabulación se hizo en Microsoft Excel 2013 y el análisis en el software SPSS v. 24.0. Se utilizó media, mediana y desviación estándar para describir las variables cuantitativas. Se evaluó además la normalidad de dichos datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para variables cualitativas se reportaron frecuencias absolutas y relativas. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba t de student (o U de Mann Whitney), para comparación de medias. Para comparación de proporciones se empleó Chi cuadrado o test exacto de Fisher si estuviera indicado. Como medida de asociación, OR con un nivel de confianza de 95% (IC 95%) y significancia estadística ($p < 0,05$). Además, se realizó análisis multivariado utilizando regresión logística binaria, incluyendo aquellas variables que alcanzaron significancia o valores de $p < 0,2$.

Consideraciones éticas

La aplicación del ECLAMC cuenta con el aval del comité de investigación del HNERM. El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación del HNERM (Resolución N° 027-GRAR-EsSalud-2017) responsable de la evaluación ética en ese periodo. Se mantuvo el anonimato del recién nacido y la madre en todo momento.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 30 734 nacidos vivos. De este total, se reportaron 70 casos de fisura labial y/o palatina, de los cuales 63 nacieron vivos, lo que equivale a una prevalencia global de 2,05 por cada 1 000 N. V. De ellos, 10 presentaron fisura palatina aislada (0,33/1000 N. V.), tres medial (0,098/1000 N. V.) y 50 labial con o sin fisura palatina asociada (1,63/1000 N. V.). Se eliminaron dos por presentar datos insuficientes en la ficha de recolección de datos, constituyendo un total de 61 casos y 61 controles analizados.

Las fisuras orales se presentaron más frecuentemente como labiopalatinas (59%), con extensión completa, en el sexo masculino (59%) y sin diagnóstico prenatal (65,6%). Las malformaciones asociadas más frecuentes fueron las faciales (44,2%), de las cuales 15 (24,6%) correspondieron al oído externo, seguidas de las malformaciones cardíacas (29,6%) (Tabla 1). Asimismo, 44 (75,9%) tuvieron cariotipo normal; 4 (6,9%) presentaron trisomía 13; 3 (5,2%) trisomía 18; 2 (3,4%) trisomía 21 y en otros 5 casos se observaron otras alteraciones cariotípicas distintas.

Tabla 1. Características clínicas de los recién nacidos con fisura labial y/o palatina de un hospital público peruano de tercer nivel de atención. Periodo noviembre 2012 - diciembre 2016

Características	N (%)
Sexo	
Masculino	36 (59,0)
Femenino	25 (41,0)
Tipo de fisura	
Labial aislada	12 (19,7)
Palatina aislada	10 (16,4)
Labiopalatina	36 (59,0)
Medial	3 (4,9)
Extensión de fisura labial	
Kilner 0/0	11 (18,0)
Kilner 1/3	2 (3,3)
Kilner 2/3	8 (13,1)
Kilner 3/3	40 (65,6)
Lado de fisura labial	
Izquierdo	16 (26,2)
Derecho	17 (27,9)
Bilateral	15 (24,6)
Medial	3 (4,9)
No especificado	10 (16,4)
Extensión de fisura gingival	
Kilner 0/0	18 (29,5)
Kilner 1/3	1 (1,6)
Kilner 2/3	8 (13,1)
Kilner 3/3	34 (55,7)
Lado de fisura gingival	
Izquierdo	14 (22,9)
Derecho	13 (21,3)
Bilateral	14 (22,9)
Medial	3 (4,9)
No especificado	17 (27,8)
Extensión de fisura de paladar óseo	
Kilner 0/0	20 (32,8)
Kilner 1/3	2 (3,3)
Kilner 2/3	5 (8,2)
Kilner 3/3	34 (55,7)
Extensión de fisura de paladar blando	
Kilner 0/0	15 (24,6)
Kilner 1/3	1 (1,6)
Kilner 2/3	0 (0,0)
Kilner 3/3	45 (73,8)
Presentación de la malformación	
Aislada	17 (27,9)
Múltiple	31 (50,8)
Sindrómica	13 (21,3)
Malformaciones asociadas *	
Faciales	27 (44,2)
Cardiacas	18 (29,6)
Musculoesqueléticas	14 (23,0)
Sistema nervioso central	10 (16,4)
Trisomías	7 (11,4)
Genitales	6 (9,8)
Otras	6 (9,8)
Edad del diagnóstico	
Prenatal	21 (34,4)
Natal	35 (57,4)
Postnatal	5 (8,2)

* un paciente pudo haber tenido más de una malformación asociada.

Agrupando casos y controles, la ocupación materna correspondió a labores domésticas (40,2%) seguido de labores de oficina en (13,1%). Ninguna madre refirió haber consumido tabaco ni drogas y sólo cinco (4,1%) refirieron haber consumido alcohol durante el primer trimestre de gestación. Enfermedades agudas se presentaron en el 9,8% de las madres de los casos y en el 21,3% en los controles, siendo las más frecuentes las infecciones del tracto urinario (5 casos y 9 controles). Las enfermedades crónicas fueron más frecuentes en madres de los casos (19,7%), siendo las más frecuentes la anemia (3/12) y obesidad (2/12). El antecedente de uso de medicamentos fue muy similar en ambos grupos, siendo los más frecuentes el ácido fólico, multivitamínicos y penicilinas.

La mediana del peso de los recién nacidos fue 3 265 g; de la edad gestacional, 39 semanas; de la edad materna, 30,5 años; y de la gesta, dos gestaciones. La edad paterna tuvo una media de 34,1 ± 7,7 años. Sólo la variable edad paterna cumplió criterios de normalidad según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$).

En el análisis bivariado se encontró que la presencia de malformaciones labiopalatinas se asociaron con la variable antecedente familiar (OR: 12,6; IC 95%: 1,5 - 101,6). La edad paterna fue significativamente mayor en los casos según la prueba t-student ($t: -3,1$; $p < 0,05$). Para las demás variables numéricas se usó la prueba U de Mann Whitney, hallándose asociadas la gesta, peso al nacer y edad materna (Tabla 2). Se categorizó las variables gesta y edad materna. Una gesta de cuatro a más estuvo asociada con la presencia de malformaciones labiopalatinas (OR: 3,86; IC 95%: 1,18 - 12,62). Asimismo, la edad materna superior a 35 años mostró un OR crudo de 5,97 (IC 95%: 2,51 - 14,22).

No se hallaron asociadas las variables tipo de parto, presentación del feto, enfermedades agudas, enfermedades crónicas, medicamentos, grado de instrucción, ocupación, consumo de alcohol, ni edad gestacional (Tabla 2).

En el análisis multivariado se incluyeron todas aquellas variables independientes que, en el bivariado, alcanzaron significancia estadística o un valor cercano a esta ($p < 0,20$). Sin embargo, al realizar el análisis de regresión logística algunas de estas variables perdieron significancia estadística (consumo de alcohol, gesta, edad gestacional, peso al nacer y edad paterna), por lo que fueron excluidas del modelo final. Por el contrario, la variable enfermedades crónicas cobró significancia, con lo que el modelo final quedó conformado por tres variables, resultando adecuada la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ($p = 0,92$) y con un R cuadrado de Nagelkerke: 0,31 (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En el presente estudio la prevalencia global en el periodo evaluado fue de 2,05 casos por 1 000 N. V., cifra superior a lo reportado a nivel mundial (1,4 por 1 000 N. V.), en poblaciones latinas (1 por 1 000 N. V.) y en el Perú^[2-6]; incluso al considerar de

Tabla 2. Factores asociados a fisura labial y/o palatina en recién nacidos un hospital público peruano de tercer nivel de atención. Periodo noviembre 2012 - diciembre 2016

Característica	Casos	Controles	OR (IC 95%)	Valor de p
	n (%)	n (%)		
Peso para la edad gestacional				
PEG/GEG	15 (18,0)	2 (3,3)	9,6 (2,1-44,2)	<0,001
AEG*	46 (75,4)	59 (96,7)	1	
Tipo de parto				
Eutócico	23 (37,7)	24 (39,3)	1,1 (0,5-2,2)	0,85
Cesárea	38 (62,3)	37 (60,7)	1	
Forma de presentación				
Cefálica	55 (91,7)	58 (95,1)	1	
Podálica/ Transversa	5 (8,3)	3 (3,3)	1,75 (0,43-6,97)	0,49
Enfermedades agudas				
Sí	6 (9,8)	13 (21,3)	0,4 (0,1-1,1)	0,08
No	55 (90,2)	48 (78,7)	1	
Enfermedades crónicas				
Sí	12 (19,7)	5 (8,2)	2,74 (0,9-8,3)	0,07
No	49 (80,3)	56 (91,8)	1	
Uso de medicamentos				
Sí	20 (32,8)	18 (29,5)	1,2 (0,5-2,5)	0,69
No	41 (67,2)	43 (70,5)	1	
Consumo de alcohol				
Sí	4 (6,6)	1 (1,6)	4,2 (0,45-38,8)	0,18
No	57 (93,4)	60 (98,4)	1	
Grado de instrucción de la madre				
Primaria	4 (7,0)	3 (5,0)	1	
Secundaria	33 (57,9)	36 (60,0)	0,68 (0,14-3,30)	0,89
Superior	20 (35,1)	21 (35,0)	0,71 (0,14-3,59)	
Antecedente familiar de malformación labial y/o palatina				
Sí	10 (17,5)	1 (1,7)	12,6(1,6-101,6)	0,03
No	47 (82,5)	59 (98,3)	1	

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; PEG: pequeño para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional; AEG: adecuado para la edad gestacional.

forma separada las fisuras palatinas aisladas y las fisuras labiales con o sin fisura palatina asociada, las cifras continuaron siendo superiores a otros estudios. Esta elevada incidencia se debería a que el HNERM es un hospital de referencia nacional, donde es derivada una mayor concentración de casos complejos.

Las fisuras que afectaban tanto labio como el paladar se presentaron con mayor frecuencia (59%). En las fisuras palatinas aisladas, el sexo femenino fue predominante (60%), pero tanto las labiopalatinas como las labiales aisladas predominaron en varones, por lo que el sexo masculino tuvo predominio global,

situación que concuerda con otros estudios^[2-6,12-15,17,18]. Algunos estudios indican el predominio izquierdo de las fisuras^[7,11]; en nuestros hallazgos no hubo predominancia, lo que concordó con Nazer *et al.*^[3].

La mayoría de los casos de nuestro estudio presentaron malformaciones asociadas (72,1%), proporción superior a la encontrada en otros estudios (31 - 42%)^[4,27]. Esta diferencia podría ser metodológica debido a la definición usada para malformación asociada; en los estudios mencionados se consideraron como tales sólo a las malformaciones mayores mientras en el

Tabla 3. Modelo estadístico final con tres variables

Variable	ORa (IC 95%)	Valor de p*
Antecedente familiar	14,52 (1,68-125,56)	0,015
Enfermedad crónica	3,81 (1,11-13,08)	0,034
Edad materna > 35 años	6,85 (2,69-17,43)	< 0,001

*Hosmer y Lemeshow $p > 0,05$; R cuadrado de Nagelkerke = 0,31
ORa: odds ratio ajustado; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

nuestro se incluyeron tanto mayores como menores. Además, los antecedentes estudiaron sólo fisuras labiopalatinas no sindrómicas, lo que disminuye en gran medida el porcentaje reportado. Lo más frecuente es que estas sean malformaciones múltiples; es decir que, aunque se presentan al mismo tiempo, entre ellas no hay descrita una etiología común subyacente por lo que no configuran un síndrome clínico^[27]. Las malformaciones asociadas más frecuentes fueron las faciales y las cardíacas. Dentro de las faciales, resaltaron las del oído externo, quizás por ser estructuras que derivan del primer y segundo arco faríngeo^[27].

El peso al nacer fue menor en los casos; por el contrario, el peso AEG lo fue para los controles, lo que concuerda con otras investigaciones^[3,20]. La gesta tuvo un promedio mayor en el grupo de casos; de igual manera, al categorizarla se encontró que el antecedente de haber tenido cuatro a más gestas parecía aumentar la probabilidad de tener malformaciones labiopalatinas. No obstante, en ambos casos, la variable perdió significancia en el análisis multivariado, situación que fue similar a lo reportado por Gili *et al.*^[21]. Otros autores reportan, por el contrario, que el ser primigesta como factor que aumenta la probabilidad de tener malformaciones labiopalatinas^[5,6], resultado que no se replicó en nuestro estudio.

En nuestro estudio ninguna madre refirió haber consumido tabaco durante el primer trimestre de gestación. Sin embargo, existen estudios, como el de Butali *et al.*, que reportan el consumo de tabaco como un factor asociado con la presentación de malformaciones labiopalatinas^[12,24].

El alcoholismo en la madre ha sido reportado como factor que aumenta la probabilidad de tener malformaciones labiopalatinas^[12,20]. También se ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de alcohol durante el embarazo con anomalías craneofaciales derivadas de alteraciones en las células craneales de la cresta neural, a partir de las cuales se desarrollan también el labio y el paladar, lo que sugeriría alguna influencia en su desarrollo^[28]. Bell *et al.* realizaron un metaanálisis con el fin de confirmar esta posible asociación, no obstante, no fue posible debido a la heterogeneidad los estudios incluidos^[28]. En nuestro estudio tampoco encontramos asociación, aunque sí hubo una mayor frecuencia de consumo de alcohol (en el primer trimestre) en los casos (cuatro casos frente a un control), concordando con Prada *et al.*^[12].

Tampoco se encontraron asociadas las variables enfermedad aguda ni consumo de medicamentos durante el primer trimestre.

A propósito de enfermedades agudas, Zarante *et al.* tampoco encontró asociación, más sí con consumo de medicamentos (OR global: 2; específicamente: sulfato ferroso [OR: 1,46], ácido fólico [OR: 1,35] y nifedipino [OR: 2,88]); no obstante, debe resaltarse que dicho estudio de casos y controles encontró otros factores vinculados en mayor proporción con la presencia de malformaciones labiopalatinas como el antecedente familiar de malformaciones craneofaciales (OR: 3,1) o acrocordones preauriculares (OR: 36,35)^[29]. Empero, otros estudios^[5,12,12] no comparten estos hallazgos, aunque la contradicción se debería a la insuficiente muestra que los caracteriza^[5,12,13]. Adicionalmente, se ha mencionado con anterioridad de que otros fármacos podrían asociarse con la presencia de malformaciones labiopalatinas como las benzodiazepinas, anticonvulsivos, antirretrovirales, corticosteroides, antieméticos y suplementos con carnitina^[11,22], fármacos que no fueron usados en nuestra muestra.

En cuanto al uso de ácido fólico los hallazgos son contradictorios^[3,29]. En nuestra revisión no se encontraron hipótesis fisiopatológicas que expliquen si es un factor protector o de riesgo, pero bien podría deberse a un problema metodológico y/o estadístico. Ensayos clínicos y metaanálisis mencionan una reducción de la incidencia con el consumo de suplementos de ácido fólico^[24,28]. Por otro lado, lo reportado por Nazer *et al.*^[3] es una especulación a partir de datos descriptivos y Zarante *et al.*^[20], pese a contar con un importante tamaño muestral, no realizaron análisis multivariado por lo que sus asociaciones quedan propensas a efecto confusor; es decir, que el consumo de ácido fólico estaría asociado a otras variables (como anemia, antecedentes familiares) que sí constituyen un riesgo *per se*^[3,20].

El modelo estadístico final se constituyó por tres variables (enfermedades maternas crónicas, antecedente familiar de fisura labial y/o palatina y edad materna mayor a 35 años), el cual fue significativo. Según este modelo, las madres casos presentaron un chance de 3,8 mayor de haber sufrido una enfermedad crónica durante el embarazo, 6,85 mayor de haber tenido más de 35 años y 14,5 mayor de tener un antecedente familiar de fisura labial y/o palatina.

Entre las enfermedades crónicas, fueron la anemia (tres casos, cero controles) y la obesidad (dos casos, un control) las que se distribuyeron con mayor frecuencia en los casos. Al respecto un metaanálisis de Blanco *et al.*, reportó que la obesidad materna aumentaba la chance de presentar hendiduras orofaciales (OR: 1,18), aunque los mecanismos teratogénicos no están dilucidados^[22]. En nuestra búsqueda no encontramos estudios que hayan estudiado la anemia como factor de riesgo de fisura, salvo algunos estudios descriptivos que indican una importante frecuencia de anemia en madres de niños con esta entidad^[4,28].

El tener un antecedente familiar de fisura labial y/o palatina fue el factor asociado con mayor fuerza. Estudios como el de Prada *et al.* y Torres y Evaristo, reportan también esta asociación, aunque en valores menores (OR de 3,3 y 4,3, respectivamente)^[5,12]. Todo esto denota la gran influencia del conocido componente genético de estas entidades, sobre el cual aún se vienen realizando numerosos estudios^[7,8,16,23,24].

La edad materna superior ha sido también señalada como factor a considerar [5,6,10,11,29]. No se encontró asociación al categorizar la variable en mayores y menores de 20 años, como algunos investigadores lo indican [5].

Prada *et al.* construyeron un modelo similar al nuestro, constituido por dos variables: antecedentes familiares (OR: 5,7) y exposición a plaguicidas (OR: 14,3) [12]. En nuestro estudio no se evaluó la exposición a plaguicidas, pero ambos modelos podrían complementarse. Por ello resultan necesarios más estudios que configuren modelos más completos que ayuden a comprender este complejo rompecabezas.

Los sistemas de vigilancia de anomalías congénitas permiten detectar incrementos en la frecuencia de determinados defectos congénitos e identificar *clusters* para futuros estudios. En Latinoamérica el ECLAMC realiza esta tarea en hospitales de siete países y su aporte ya se refleja en las investigaciones realizadas por sus colaboradores. Un ejemplo de ello fue la notificación del incremento de casos de microcefalia en Brasil luego de la epidemia de Zika del periodo 2015-2016. En el Perú, el HNERM es el único hospital miembro del ECLAMC, siendo importante la necesidad de que otros hospitales regionales participen en la iniciativa a fin de caracterizar de una manera más real el impacto y la frecuencia de defectos congénitos.

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra el sesgo de memoria, propio de estudios caso-control, por el que las madres de los casos pudieran recordar mejor aquellos factores a los que estuvo expuesta durante la gestación. Asimismo, el sesgo del encuestador, pues las personas que recogían los datos conocían el grupo (caso o control) al que correspondían los sujetos. Además, los datos fueron recogidos por distintas personas a lo largo del periodo estudiado y pudiera no haber homogeneidad en la realización del interrogatorio.

El presente estudio no analizó las variantes genéticas que podrían estar asociadas a un mayor riesgo de ocurrencia para fisuras orales. Por otro lado, se ha descrito que las fisuras palatinas aisladas tendrían componentes patogénicos distintos a las demás fisuras, por lo que quizás un análisis por separado de estos subgrupos tenga distintos resultados.

El registro de malformaciones congénitas del ECLAMC es un sistema de vigilancia de base hospitalaria y, como tal, considera a todos los recién nacidos en un hospital independientemente del lugar de residencia habitual, además, al tratarse de un hospital de referencia nacional, se observó una mayor concentración de casos con diagnóstico prenatal o embarazo de riesgo por factor materno, por lo que los resultados del presente estudio no representan la realidad nacional, pues estarían sobreestimados.

Otra de las limitaciones en la metodología del estudio es que sólo se consideró un «control» por cada «caso» debido a que los datos fueron tomados del registro ECLAMC del hospital. El tamaño de muestra se calculó en base al OR de una sola variable (consumo de alcohol), lo que podría ocasionar que la potencia

estadística no sea la adecuada para todos los factores estudiados, aumentando la probabilidad de error tipo 2. Por último, es necesario mencionar que el diseño de este estudio, al no ser prospectivo, no tiene direccionalidad causa-efecto.

Podemos concluir que las enfermedades crónicas en el embarazo, la edad materna superior a 35 años y el antecedente familiar son factores que aumentan la probabilidad de la presencia de fisura labial y/o palatina. Estas fisuras se presentaron más frecuentemente como labiopalatinas, con extensión completa, en el sexo masculino, con cariotipo normal, sin diagnóstico prenatal, menor peso al nacer, menor edad gestacional, mayores gesta y edad paterna. Las malformaciones asociadas se presentaron mayormente como múltiples, siendo más frecuentes las faciales, seguidas de las cardíacas.

Agradecimientos: al Dr. Jorge Luis Sosa Flores por sus aportes metodológicos en la elaboración del protocolo de investigación. Al personal administrativo de Archivos del HNERM por facilitar el acceso a las historias clínicas neonatales y maternas. A la licenciada Rosario Gamarra, responsable del Sistema de Vigilancia Perinatal del HNERM por su valiosa colaboración en el registro de los datos en el sistema del ECLAMC.

Contribuciones de autoría: EAPD y MMDR participaron en la concepción del artículo. EAPD, CDV y MMDR participaron en el diseño de la investigación. EAPD y CDV realizaron el análisis e interpretación de los datos. EAPD, CDV y MMDR elaboraron y revisaron críticamente el artículo, y aprobaron la versión final del mismo; Además, se responsabilizan por el contenido del artículo y se comprometen a responder adecuadamente las preguntas que pudieran ser necesarias para garantizar la precisión de los datos e integridad de cualquier parte de la investigación.

Potencial conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses para la realización del presente estudio.

Fuente de financiamiento: autofinanciado.

ORCID:

Esteban A. Plasencia-Dueñas, <https://orcid.org/0000-0001-8766-7083>

Cristian Díaz-Vélez, <https://orcid.org/0000-0003-4593-2509>

Milagros M. Dueñas-Roque, <https://orcid.org/0000-0001-8366-8740>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huang L, Jia Z, Shi Y, Qin D, Shi J, Wang J, et al. Genetic factors define CPO and CLO subtypes of nonsyndromic orofacial cleft. *PLoS Genet.* 2019;15(10):e1008357. doi: 10.1371/journal.pgen.1008357
- García C, Martín M, Faraldo A, García JM, Méndez R. Evaluación de la actividad del comité multidisciplinar de atención de pacientes con fisuras palatinas. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2015;53(4):215-9. doi: 10.34631/sporl.325

3. Nazer J, Ramirez MC, Cifuentes L. 38 años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Méd Chile*. 2010;138(5):567-72. doi: 10.4067/S0034-98872010000500006
4. Sacaquispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana*. 2004;14(1-2):54-8. doi: 10.20453/reh.v14i2-1.2012
5. Torres MA, Evaristo T. Factores de riesgo de labio y/o paladar fisurado en neonatos del Hospital Nacional Docente Madre - Niño San Bartolomé en el período 2000 al 2009. *Odontol Sanmarquina*. 2011;14(1):12-4. doi: 10.15381/os.v14i1.2827
6. Ángel AA. Factores de riesgo asociados a fisura labio palatina en recién nacidos en el Hospital Belén de Trujillo. 2006-2015 [tesis de licenciatura]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2016 [citado 26 de junio de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2103>
7. Santos MR. Ancestralidad y factores de riesgo en fisuras orales [tesis de doctorado]. La Plata: Universidad Nacional de la Plata; 2012 [citado el 26 de junio de 2020]. doi: 10.35537/10915/25784.
8. López N, Rodríguez MJ, Salas A, Gonzales F, Rojas N, Yezioro S, et al. Características fenotípicas en padres y su asociación con fisura labio palatina sindrómica en su descendencia en familias de Bogotá y Pasto. *Rev Colomb Investig Odontol*. 2015;6(17):106-14.
9. Rossell P. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa Outreach Surgical Center Lima, Perú. *Acta Med Peru*. 2006;23(2):59-66.
10. Castilla EE. Manual Operacional del ECLAMC (2009). Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Rio de Janeiro: Editorial Fundación Oswaldo Cruz; 2009.
11. Langman STW. Embriología Médica. 12va edición. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
12. Prada AM, Eljach GM, Caballero V, Torres EA. Factores ambientales asociados con labio o paladar hendido no sindrómico en una población del Magdalena Medio colombiano. *Ustasalud*. 2014;13:18-25. doi: 10.15332/us.v13i1.1395.
13. Figueroa NP, Meraz HF, Navarro NE, Serafín NA, Beltrán EA, Isirdia MA. Evaluación de factores de riesgo maternos y ambientales asociados a labio y paladar hendidos. *Rev Mex Cir Bucal Maxilofac*. 2016;12(3):93-8.
14. Gutiérrez-Rodríguez MR, Peregrino-Mendoza AC, Borbolla-Sala ME, Bulnes-López RM. Beneficios del tratamiento temprano con ortopedia pre-quirúrgica en neonatos con labio y paladar hendido. *Salud en Tabasco*. 2012;(18)3:96-102.
15. Monasterio L, Ford A, Tastets M. Fisuras labio palatinas. Tratamiento multidisciplinario. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27(1):14-21. doi: 10.1016/j.rmclc.2016.01.003.
16. Madera MV, González F, Romero DE, Suárez A. Gene expression of transforming growth factor bet in children with non-syndromic cleft lip and palate. *Int J Odontostomat*. 2016;10(1):75-84. doi: 10.4067/S0718-381X2016000100013.
17. Cisneros G, Castellanos B, Romero LI, Cisneros CM. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con malformaciones labiopalatinas. *MEDISAN*. 2013; 17(7):1039-46.
18. Ferreira F, Rodríguez JF. Factores predisponentes a labio leporino y/o paladar hendido en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Loreto periodo 2008-2014 [tesis de Licenciatura]. Iquitos: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana; 2015 [citado 23 junio del 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/3055>
19. Gili JA, Poletta FA, Campana H, Comas B, Pawluk M, Rittler M, et al. Is gravity 4+ a risk factor for oral clefts? A case-control study in eight South American countries using structural equation modeling. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(5):591-6. doi: 10.1597/11-320.
20. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(8):699-704. doi:10.1016/j.bjoms.2015.05.017.
21. Zambrano AJ, Mora AS, Araque MJ, Rodríguez ME, Zambrano MC, Guillén RE. Factores de riesgo del labio o paladar hendido: una revisión sistemática. *Rev Venez Invest Odont IADR*. 2017;5(2):263-86.
22. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo J, Murray J, Wehby G, Castilla E. Associated Anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1 year Follow-up. *Am J Med Genet A*. 2011;(7):1588-96. doi: 10.1002/ajmg.a.34046.
23. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts etiology: an individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(8):509-14. doi: 10.1002/bdra.23133.
24. Bell J, Raynes-Greenow C, Turner R, Bower C, Nassar N, O'Leary C. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in Infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(4):322-32. doi: 10.1111/ppe.12131.
25. Wehby G, Félix TM, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(2):590-605. doi: 10.3390/ijerph10020590.
26. ECLAMC Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas [Internet]. Buenos Aires: ECLAMC; c1998 [citado 02 de enero 2017]. Disponible en: <http://www.eclamc.org/>
27. Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116963. doi: 10.1371/journal.pone.0116963.
28. Cruz Y, Pérez MT, De León NE, Suárez F, Llanes M. Antecedentes de enfermedades maternas en pacientes con fisura de labio y/o paladar en Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Estomatol*. 2009;46(2):1-10.
29. Zarante I, López MA, Caro A, García-Reyes JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(10):1434-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.07.012.