



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA

“DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS HENDIDURAS OROFACIALES EN LA REGIÓN CUSCO”

Nombre : EDWARD MARIO OCHOA VALLE

Nombre del Asesor : YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE

Lima – Perú

2019

2. RESUMEN

Las hendiduras orofaciales, son las anomalías craneofaciales más frecuentes en los seres humanos, constituyen un defecto del cierre parcial o total de los procesos maxilares con el proceso nasal medial, es de origen multifactorial así se ha descrito su asociación a variantes patogénicas en genes específicos, anomalías cromosómicas y agentes ambientales, entre estas últimas algunas series identifican la altura como factor de riesgo. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas de las hendiduras orofaciales de los niños nacidos en la Región Cusco; se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y se incluirán a los recién nacidos del período 2012 a 2017 registrados con los diagnósticos de hendiduras orofaciales y se tomará en cuenta para la distribución de casos su lugar de adscripción, los datos se registrarán en una ficha de recolección elaborada para este propósito. La data será almacenada en una base de Microsoft Excel y se analizará utilizando estadística descriptiva

PALABRAS CLAVE : Hendiduras orofaciales, Cusco, Labio paladar hendido

3. INTRODUCCIÓN

Las hendiduras orofaciales, son las anomalías craneofaciales más frecuentes en los seres humanos (17), de acuerdo a la OMS ocurren en 1 de 700 nacimientos y solo el 30% se consideran sindrómicas (asociadas a otras malformaciones).

Constituyen un defecto del cierre parcial o total de los procesos maxilares con el proceso nasal medial de uno o ambos lados, por lo que presentan una alta gama de anomalías en el labio superior, paladar primario o secundario, se suele dividir en fisuras labiales, fisura labiopalatina, o fisura palatina, y sus variantes incluyen fisuras completas, o incompletas, uni o bilaterales(9) asimismo se han descrito fenotipos subclínicos como anomalías dentales (agenesia dental, microdontia) defectos del músculo orbicular de los labios, úvula bífida e insuficiencia velopalatina(5,9).

La literatura existe en general concuerda en la multifactorialidad del origen de las hendiduras orofaciales, en varias series se ha descrito la asociación a variantes patogénicas en genes específicos, anomalías cromosómicas (existen cerca de 50 síndromes poco frecuentes que cursan con estos defectos (7) y agentes ambientales. Los estudios epidemiológicos indican que los fenotipos de hendidura orofaciales pueden tener diferentes etiologías subyacentes, así la asociación familiar es mínima si se trata de fisura labial con o sin fisura palatina, por el contrario de existir fisura palatina aislada es más probable hallar historia familiar del mismo (1,5,9) este patrón sugiere la presencia de un componente genético y a la fecha se han encontrado más de 350 genes asociados (Funato), por otro lado si bien se han presentado algunas series en las que se asocian factores teratogénicos como el consumo de cigarrillos, anticonvulsivantes, salicilatos, déficit de vitamina A (1,2,7,) durante la gestación, toman especial relevancia para nuestro estudio las características geográficas y socioeconómicas de la incidencia de estas anomalías.

La prevalencia de estas anomalías tiene una distribución claramente asociada a la etnicidad, así es la ascendencia mongólica la más afectada, y la africana la que presenta las menores tasa, mientras que los caucásicos presentan prevalencias intermedias (OMS), las poblaciones mestizas en países como Argentina, Bolivia, Perú y Chile se consideran en el primer rubro (5,8).

La prevalencia más alta de fisura labial con o sin compromiso palatino fue encontrada en Bolivia (3,6,8) y era de 2.28 por 10000, postula como posibles factores asociados la altura (La paz se encuentra por sobre los 4000msnm) y la etnia, diversos estudios realizados por el Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas, encuentran asociaciones estadísticamente significativas entre la altura y cuatro anomalías entre ellas la fisura labial (3,6,13,22), hallazgos similares se mostraron en población de etnia mongol del Tibet (3,13).

Los estudios realizados en Perú muestran prevalencias más bajas que en países cercanos como Bolivia y Perú (26), y se realiza un estudio en la Maternidad de Lima, en la que se identifican como riesgos la edad materna y el número de gestaciones previas (26), este estudio no toma en cuenta para análisis la procedencia de las pacientes

En Cusco, se realiza una revisión de 75 historias clínicas correspondientes a 5 años en el Hospital Regional, encontrando mayor frecuencia en el sexo masculino (66,7%) y los

pacientes provenían en su mayoría de Cusco 45,3% (3399 msnm) y Paucartambo 12% (2960msnm), asimismo las incidencias serían aparentemente altas (22,27)

El estudio de la distribución geográfica y temporal de patologías como la de objeto de estudio y su vinculamiento a factores de riesgo presentes, permite un aproximamiento a su etiología (16,20,14), en ese contexto la Región Cusco ofrece una confluencia de muchos factores así tiene todos los pisos ecológicos, con poblaciones que van desde los 700 msnm hasta los 5000 msnm, existen 332 establecimientos de salud pertenecientes al Gobierno Regional y 16 Establecimientos de ESSALUD, con condiciones socioeconómicas similares y en todo caso calificables con el sistema de quintiles de pobreza. Al contar con los nacimientos por año y por establecimiento de salud, podremos calcular la prevalencia de la condición y la posibilidad de identificar clusters geográficos de presentación de estas anomalías nos ofrecería la oportunidad de analizar posteriormente la correlación entre altura, condiciones socioeconómicas y prevalencia de las hendiduras orofaciales.

OBJETIVO GENERAL

- Caracterizar clínica y geográficamente las hendiduras orofaciales en la Región Cusco

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la prevalencia de casos de hendiduras orofaciales en la Región Cusco
- Caracterizar clínicamente las hendiduras orofaciales en la Región Cusco
- Identificar la existencia de Clusters geográficos con presencia de hendiduras orofaciales en la Región Cusco
- Determinar los posibles factores ambientales asociados a los clusters geográficos

5. MATERIALES Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional descriptivo

b) Población:

Se tomará a la población total de individuos que hayan sido diagnosticados con hendiduras orofaciales en cualquiera de sus tipos, nacidos entre los años 2012 al 2017 en cualquier establecimiento de salud de la Región Cusco, el diagnóstico debe estar registrado en los sistemas informáticos de las áreas de estadística de ESSALUD y Dirección Regional de Salud Cusco.

c) Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías	Fuente
Hendidura Orofacial	Diagnóstico CIE10 que figure en sistema	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Paladar duro hendido - Paladar blando hendido - Paladar duro hendido con paladar blando hendido - Úvula hendida - Paladar hendido no especificado - Labio leporino bilateral - Labio leporino unilateral - Paladar duro hendido con labio leporino bilateral - Paladar duro hendido con labio leporino unilateral - Paladar blando hendido con labio leporino bilateral - Paladar blando hendido con labio leporino unilateral - Paladar duro y blando hendido con labio leporino bilateral - Paladar duro y blando hendido con labio leporino unilateral - Paladar hendido 	Ficha de recolección de datos

				no especificado con labio leporino bilateral - Paladar hendido no especificado con labio leporino unilateral	
Sexo	El que se indique en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	- Masculino - Femenino - No determinado	
Procedencia	Establecimiento o de adscripción	Cualitativa	Nominal	El que se registre en el sistema	
Edad materna	Años al momento del parto	Cuantitativa	Discreta	Edad en años	

e) Procedimientos y técnicas:

Se procederá a la selección de casos a partir de la base de datos de pacientes atendidos con el Seguro Integral de Salud de la Dirección Regional de Salud Cusco y ESSALUD, utilizando como parámetro de búsqueda la codificación CIE 10 Q36, Q36 y Q37 correspondientes a hendiduras orofaciales, una vez realizado este procedimiento se consignarán la procedencia en base a la adscripción del paciente y no en base al lugar de nacimiento, de faltar algún dato se procederá a la revisión de historias clínicas.

f) Aspectos éticos del estudio:

El proyecto se presentará al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación y ejecución. En todo momento del estudio se guardará absoluta reserva de los datos del paciente asignándole una codificación en la ficha de recolección de datos.

g) Plan de análisis:

Los datos obtenidos serán organizados y tabulados en el programa Microsoft Excel, se realizará en primer lugar un análisis del registro procediendo a la depuración de registros con valores aberrantes, duplicados, etc.

Para las variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central como mediana y moda, y medidas de dispersión (desviación estándar), mientras que para las variables cualitativas se determinarán frecuencias y porcentajes.

Para determinar la asociación de variables se realizará odds ratio, finalmente para el análisis de datos se utilizará el programa estadístico SPSS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luiza A, Noronha de Góis D, Santos J, Brito de Oliveira R, Ferreira da Silva L. A Descriptive Epidemiology Study of Oral Cleft in Sergipe, Brazil. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 13 de septiembre de 2013;17(04):390-4.
2. Zapata AMC, Palacio AML, Puerta GMA, Álvarez CU. A retrospective characterization study on patients with oral clefts in medellín, colombia, south america. 2010;22:7.
3. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 3 de septiembre de 1999;86(1):9-14.
4. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *American Journal of Medical Genetics Part A*. julio de 2011;155(7):1588-96.
5. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo JS, Murray JC, Wehby G, Castilla EE. Associated anomalies among infants with oral clefts at birth and during a 1-year follow-up. *American Journal of Medical Genetics Part A*. julio de 2011;155(7):1588-96.
6. WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies et al., eds., *Global Registry and Database on Craniofacial Anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies : Baurú, Brazil, 4-6 December 2001* (Geneva, S witzerland: Human Genetics Programme, Management of Non communicable Diseases, World Health Organization, 2003).
7. Abbott M-A. Cleft Lip and Palate. *Pediatrics in Review*. 1 de mayo de 2014;35(5):177-81.
8. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. 2009;374:13.
9. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature Reviews Genetics*. marzo de 2011;12(3):167-78.
10. Shkoukani MA, Lawrence LA, Liebertz DJ, Svider PF. Cleft palate: A clinical review: CLEFT PALATE: A CLINICAL REVIEW. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. diciembre de 2014;102(4):333-42.
11. G. Sepúlveda Troncoso, H. Palomino Zúñiga, J. Cortés Araya, Prevalence of cleft lip and palate and risk indicators: Study of the reference population of Felix Bulnes University Hospital, Santiago de Chile, *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008;30,1 (enero-febrero):17-25
12. 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 Hendididos de Morelia, Michoacán, México (1989-2012) y su comparación con algunas poblaciones internacionales. 2017;43:5.
13. Fonseca RF, de Carvalho FM, Poletta FA, Montaner D, Dopazo J, Mereb JC, et al. Family-based genome-wide association study in Patagonia confirms the association of the *DMD* locus and cleft lip and palate. *European Journal of Oral Sciences*. octubre de 2015;123(5):381-4.

14. Murray J. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate: Gene/environment causes of cleft lip and palate. *Clinical Genetics*. 27 de mayo de 2002;61(4):248-56.
15. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate: AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART C (SEMINARS IN MEDICAL GENETICS). *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. noviembre de 2013;163(4):246-58.
16. Groisman B, Gili J, Giménez L, Poletta F, Bidondo MP, Barbero P, et al. Geographic clusters of congenital anomalies in Argentina. *Journal of Community Genetics*. enero de 2017;8(1):1-7.
17. WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies, Mossey PA, Castilla E, World Health Organization, Human Genetics Programme, World Health Organization, et al., editores. *Global registry and database on craniofacial anomalies: report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies : Baurú, Brazil, 4-6 December 2001*. Geneva, Switzerland: Human Genetics Programme, Management of Noncommunicable Diseases, World Health Organization; 2003.
18. Funato N, Nakamura M. Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. *International Journal Of Oral Science*. 20 de enero de 2017;9:104.
19. Serrano P. CA, Ruiz R. JM, Quiceno B. LF, Rodríguez G. MJ. Labio y/o paladar hendido: una revisión. *UstaSalud*. 1 de enero de 2009;8(1):44.
20. Cohen MM. Malformations of the craniofacial region: Evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *American Journal of Medical Genetics*. 30 de diciembre de 2002;115(4):245-68.
21. Barrera C, Mezarobba N. Maternal Risk Factors Associated with Cleft Lip with or without Cleft Palate: A Review. *International journal of odontostomatology*. agosto de 2016;10(2):359-68.
22. Acuña YQ. Nivel de conocimiento de los padres de familia sobre el manejo de niños con fisura labio palatina en el Hospital Regional del Cusco 2016; Tesis para optar el título profesional de Cirujano dentista, Repositorio digital Universidad Andina del Cusco
23. Herkrath APC de Q, Herkrath FJ, Rebelo MAB, Vettore MV. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: A meta-analysis. *Journal of Dentistry*. enero de 2012;40(1):3-14.
24. Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS. 2007. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet Part A* 143A:3216–3227.
25. Sepúlveda Troncoso G, Palomino Zúñiga H, Cortés Araya J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial [Internet]*. febrero de 2008 [citado 26 de marzo de 2019];30(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
26. Sacsquispe Contreras S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Revista Estomatológica Herediana [Internet]*. 29 de septiembre de 2014 [citado 26 de marzo de 2019];14(2-1). Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/REH/article/viewFile/2012/2009>

27. Rojas CA. Perfil epidemiológico y tratamientos recibidos de fisuras labiales y palatinas en nacidos en el Hospital Regional del Cusco 2010 – 2015 Tesis para optar el título de médico cirujano Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Tabla. Presupuesto

Recursos	Montos	
Humanos	Investigador	
	Colaboradores	
Materiales	Laptop e internet	S/. 500.00
	Costos de impresión	S/ 100.00
	Movilización	S/ 500.00

Tabla. Cronograma de actividades

Actividad	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct
Elaboración de protocolo de investigación	X					
Aprobación por comité de Ética		X				
Recolección de datos			X			
Análisis de datos				X		
Presentación de resultados					X	
Levantamiento de observaciones					X	
Publicación						X

ANEXO: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS
HENDIDURAS OROFACIALES EN LA REGIÓN CUSCO

FECHA:	
N° ORDEN	

DATOS DEL PACIENTE

COD. AFILIACIÓN	
FECHA DE NACIMIENTO	
LUGAR DE NACIMIENTO	
LUGAR DE ADSCRIPCIÓN	
DIAGNÓSTICO (CIE 10)	

DATOS DE LA MADRE

COD. AFILIACIÓN	
FECHA DE NACIMIENTO	

DATOS REGISTRADOS
POR: