



Universidad Nacional Autónoma de México

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Salud Pública Bucal

Factores socioambientales asociados a hendiduras orofaciales en niños de 0 a 24 meses de edad: estudio de casos y controles

Tesis para optar por el grado de Maestría en Ciencias Odontológicas Básicas

Presenta:

C.D.E.O Ana Zuguey Cisneros Linares

Tutor:

Maestro Javier De la Fuente Hernández

Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León

Ciudad de México, enero de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice general

Resumen	5
Introducción.....	7
Capítulo I: Antecedentes	10
1.1 Perspectiva histórica	10
1.2 Hendiduras orofaciales	12
1.2.1 Epidemiología.....	12
1.2.2 Factores asociados	14
1.3 Antecedentes sobre hendiduras orofaciales en México	16
1.3.1 Caracterización regional	16
1.3.2 Estimaciones sobre prevalencia.....	18
Capítulo 2: Aspectos metodológicos	20
2.1 Diseño del estudio	20
2.1.1 Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	20
2.1.2 Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos.....	21
2.1.3 Hipótesis	21
2.2 Metodología.....	22
2.2.1 Tipo de estudio.....	22
2.2.2 Variables de interés	22
2.2.3 Recolección de información	28
Instrumento.....	29
Definición de la muestra	29
Criterios de selección de los participantes	30
2.2.4 Análisis estadístico	30
Capítulo 3: Resultados.....	33
3.1 Análisis descriptivo	33
3.1.1 Caracterización general de la muestra	33
3.1.2 Variables prenatales	36
3.1.3 Enfermedades y antecedentes familiares	37
3.1.4 Factores ambientales de riesgo	38
3.1.5 Factores sociodemográficos.....	40
3.1.6 Análisis de correspondencias	43

3.2 Análisis inferencial	44
3.2.1 Análisis bivariado	44
3.3 Análisis multivariado.....	49
Discusión	52
Conclusiones.....	56
Bibliografía.....	57
Anexos.....	61

Índice de cuadros y gráficos

Cuadro 1. Municipios del estado de Guanajuato	16
Cuadro 2: Variables consideradas en la investigación	25
Cuadro 3: Distribución porcentual de niños según sexo	33
Cuadro 4: Distribución porcentual de variable “Peso del niño” según grupo	34
Cuadro 5: Distribución porcentual según municipio de origen por grupo	35
Cuadro 6: Distribución porcentual del IMC y las semanas de gestación	36
Cuadro 7: Distribución porcentual de visitas prenatales	37
Cuadro 8: Distribución porcentual de enfermedades y antecedentes familiares	37
Cuadro 9: Distribución porcentual de variables continuas por grupo	38
Cuadro 10: Distribución porcentual de variables asociadas a factores de riesgo por grupo.....	39
Cuadro 11: Distribución porcentual de variables sociodemográficas de los padres por grupo.....	40
Cuadro 12: Medidas de tendencia central.....	42
Cuadro 13: Análisis bivariado	44
Cuadro 14: Modelos ajustados	49

Gráficos

Gráfico 1: Boxplot “Peso del niño”.....	34
Gráfico 2: Boxplot “Edad de la madre”.....	42
Gráfico 3: Análisis de correspondencias.....	43
Gráfico 4: Efectos marginales de la variable “Semanas de gestación”.....	46
Gráfico 5: Efectos marginales de la variable “Edad de la madre”.....	46
Gráfico 6: Efectos marginales de la variable “Edad del padre”.....	47
Gráfico 7: Efectos marginales de la variable “Cantidad de alcohol consumido por la madre”.....	48

Resumen

Las hendiduras orofaciales son alteraciones congénitas caracterizadas por la falta de unión (articulación disfuncional) de los procesos maxilares y frontonasales de la cara. La incidencia se estima en 1/700 nacimientos en todo el mundo. En México, es de 1.1 a 1.39 casos de cada 1,000 nacidos vivos. Ocupa el cuarto lugar entre los problemas de salud estomatológicos en el mundo. El proceso de formación del labio y paladar adecuadamente desarrollados puede verse afectado por una variedad de factores, incluida la interacción de factores genéticos y ambientales.

Objetivo: Determinar los niveles de asociación entre factores prenatales/socioambientales con la presencia de hendiduras orofaciales en niños de 0 a 24 meses del estado de Guanajuato.

Material y método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles (1:1). Un caso se definió como cualquier niño de cero a 24 meses de edad, hombre o mujer del estado de Guanajuato, México, con hendiduras orofaciales no sindrómicas y que asista a la clínica ENES León; los controles fueron niños del estado de Guanajuato sin evidencia clínica o diagnóstico de hendiduras orofaciales. Los casos y controles fueron pareados por edad y sexo.

El tamaño de muestra requerido fue de 126, basado en una fórmula utilizada para diferenciar proporciones para casos y controles, con una frecuencia de exposición entre los controles: 40% según el factor ambiental del consumo de tabaco, un RM 3 predicho, nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%. El instrumento de recolección de datos se aplicó a 63 padres de niños con hendiduras orofaciales que asisten a la clínica de labio y paladar hendido de la ENES León incluidos en el estudio, y a 63 padres de los controles; cuyos datos generales tanto de padres, como de los niños están especificados. Los datos generales son: el estado de salud antes y durante el embarazo, así como las exposiciones a factores ambientales como el alcoholismo, el tabaquismo o la adicción a las drogas. Las preguntas se agruparon en cuatro secciones: (i) características sociodemográficas de los padres; (ii) variables prenatales y del parto; (iii) antecedentes familiares y enfermedades preexistentes; (iv) factores de riesgo ambiental.

Análisis de los datos

En el análisis de datos estadísticos se realizó un análisis bivariado, razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) y pruebas de X^2 para establecer asociaciones entre variables. Para cualquier variable con una asociación estadística y contextual importante, se ajustó un modelo de regresión logística condicional, con 0.05-0.1 como máximo error permitido.

Resultados

En el estado de Guanajuato, México, el nacimiento de niños con hendiduras orales ha aumentado con el tiempo. Según este estudio, tal condición es más común en los hombres, en hijos de madres jóvenes, y en aquellos con bajo peso al nacer. De acuerdo con los resultados del modelo de regresión logística condicional, la asociación de la presencia de hendiduras orofaciales en niños con factores prenatales fue significativa en las semanas de embarazo y las visitas prenatales; con los factores de la historia familiar, los antecedentes familiares de las fisuras orofaciales; mientras que entre los factores ambientales, solo el consumo de alcohol durante el embarazo fue significativo.

Las variables "visitas prenatales" y "antecedentes familiares" fueron los factores más asociados con la presencia de hendiduras orofaciales en los niños, en el modelo controlado por las características sociodemográficas de los padres.

Palabras clave: hendiduras orofaciales, factores socioambientales.

Introducción

Las hendiduras orofaciales son un fenómeno multidimensional alrededor del cual se entrelazan elementos históricos, médicos y culturales, por lo que puede ser abordado desde distintas perspectivas.

El enfoque en el campo de los estudios sobre esta patología, ha cambiado desde una visión estrictamente médica, a una que incorpora aspectos sociales, epidemiológicos y culturales. Las hendiduras orofaciales tienen implicaciones funcionales y estéticas que requieren una atención multidisciplinaria.

El desarrollo facial es complejo. Cuando este proceso falla, provoca la aparición de hendiduras orofaciales. Muchos factores están relacionados con las hendiduras; sin embargo, dependen del momento de la morfogénesis y la correcta formación facial (Abott MA, 2014).

Organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo (NCBDDD) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos Congénitos (ICBDSR), han plasmado en sus documentos y normativas una visión de esta patología como resultado genético y de la interacción de los individuos con diversos factores ambientales, de tipo económicas, políticos y culturales (OMS/CDC/ICBDSR 2015).

Según la Vigilancia de Anomalías Congénitas: manual para gestores de programas, las anomalías congénitas comprenden una amplia gama de anormalidades de la estructura o función que están presentes al nacer y son de origen prenatal, con consecuencias médicas, sociales o estéticas considerables para la persona afectada y por lo general requieren una atención médica o quirúrgica. Por ejemplo: las hendiduras orofaciales y la espina bífida. Las anomalías estructurales mayores son responsables de la mayor parte de la mortalidad, morbilidad y discapacidad asociadas a las anomalías congénitas (OMS/CDC/ICBDSR 2015).

Las hendiduras orofaciales son la segunda malformación congénita mas frecuente, ocupa el cuarto lugar entre los problemas de salud estomatológica en todo el mundo. La

incidencia mundial de hendiduras se estima 1 en 700 nacimientos con variabilidad entre las razas. En asiáticos, se ha estimado una incidencia de 1 en 500 nacimientos, 1 en 2500 en raza negra y 1 en 1000 en caucásicos (González-Osorio CA., *et al.*, 2011)

La incidencia parece depender en gran medida de la etnia, con valores máximos entre mongoles entre 0.55 y 2.55/1000 nacimientos, más baja entre los africanos 0.18 y 0.82/1000 nacidos vivos e intermedio en los caucásicos de 0.69 a 2.35 por cada 1000 nacimientos. Debe tenerse en cuenta la existencia de heterogeneidad y falta de exhaustividad de los registros que recogen dicha información (Gundlach KKH, *et al.*, 2006)

Para abordar las hendiduras orofaciales como problema de investigación, resulta necesario situarlo en un contexto específico, e insertarlo en una trama de relaciones que le den forma. En México la incidencia de labio y palada hendido (LPH) se ha estimado en 1.1 a 1.39 por cada 1000 nacidos vivos registrados; lo cual ocupa el primer lugar entre todas las anomalías congénitas (Watkins SE. *et al.*, 2014)

En el estado de Guanajuato se ha reportado una incidencia de 1.46 casos por cada 1000 nacidos vivos. El municipio de León alberga 53% de estos pacientes, seguido por Salamanca con 13.5%, Silao con 12% y Guanajuato con 11% (DIF Estatal).

El marco conceptual desde el cual se analizan los resultados asume un enfoque integrador, es decir, que reconoce que esta patología constituye un problema de elementos de orden biológico, psicológico y social, con especial énfasis en los factores ambientales.

Existen estudios que sugieren que las exposiciones maternas a factores ambientales tales como alcoholismo, tabaquismo o drogadicción están asociados a la presencia de hendiduras orofaciales, sin embargo estos no son concluyentes. Este trabajo busca abonar en el conocimiento relacionado a las hendiduras orofaciales en una población específica, profundizando en el conocimiento de la magnitud del problema y sus factores asociados en ambos padres, lo cual más adelante permitirá identificar personas en riesgo y diseñar estrategias de salud pública para la prevención de los factores identificados.

Así mismo a través de este estudio será posible sugerir diversas líneas de investigación que favorezcan el entendimiento de esta alteración.

El presente documento se organiza en tres capítulos. En el primero se desarrollan los antecedentes y el marco teórico, en el cual se presentan datos conceptuales y epidemiológicos sobre hendiduras orofaciales y se analiza su asociación con los factores socioambientales, proponiendo abordar el problema de investigación desde un enfoque de salud pública. El segundo capítulo contiene el diseño del estudio y la metodología, dando cuenta de la unidad de análisis, las fuentes de información, así como de las variables y técnicas utilizadas. Finalmente, con el objetivo de dar respuesta a las preguntas e hipótesis de investigación, en el tercer capítulo se presentan los resultados descriptivos y de los modelos estimados, así como la discusión científica.

Capítulo I: Antecedentes

En este capítulo se presentan los antecedentes que sirven como punto de partida de la investigación, organizados en tres secciones. En la primera, se realiza una síntesis de la perspectiva histórica: terminología y clasificación; la segunda, presenta los resultados de la revisión de literatura internacional sobre factores asociados con la patología; y en la tercera, se muestran estudios previos sobre hendiduras orales en México, tanto estimaciones sobre su prevalencia, como investigaciones sobre los factores asociados.

1.1 Perspectiva histórica

Existe una ambigüedad considerable en el uso de la terminología cuando se hace referencia a las hendiduras orofaciales. Muchos médicos se refieren incorrectamente a las hendiduras como deformidades, que son el resultado de un desarrollo embrionario interrumpido. Actualmente se describe como un error de la morfogénesis, una interrupción es un “defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o una región del cuerpo como resultado de la ruptura extrínseca o una interferencia con un desarrollo originalmente normal”. En contraste con una malformación, el potencial de desarrollo del órgano involucrado fue originalmente normal y un factor extrínseco como una infección, teratógeno o trauma interfirió con el desarrollo, que posteriormente se desarrolló de manera anormal (Watkins S., *et al*, 2014)

El desarrollo facial es un proceso complejo. Cinco estructuras están involucradas en el desarrollo de la cara fetal: la prominencia frontonasal media, las prominencias maxilares y las prominencias mandibulares, ambas derivadas del primer arco branquial fetal. La formación del labio superior está completa en la sexta semana de gestación y requiere una fusión precisa entre las prominencias maxilares y los tejidos nasales mediales, un crecimiento de la prominencia frontonasal. La fusión palatina ocurre más tarde, entre la quinta y la duodécima semana de gestación, y avanza en dirección anterior a posterior, terminando con la fusión de la úvula. El desarrollo palatino implica estructuras palatinas primarias y secundarias. El paladar primario (proceso palatino medial) se deriva de los tejidos nasales mediales fusionados y forma el filtro, parte del alvéolo y el segmento más anterior del paladar duro. El paladar secundario se deriva de la prominencia maxilar (los procesos palatinos laterales) y forma el paladar duro, el paladar blando y la úvula.

Cuando la coordinación de estos procesos de desarrollo falla, se producen fisuras orofaciales (Abott MA, 2014)

Dada la enorme variedad que pueden presentar las fisuras orofaciales, muchos autores, a través del tiempo, han propuesto diferentes sistemas de clasificación basadas en morfología, la embriogénesis y la patogénesis.

Entre las clasificaciones tradicionales usadas para tipificar las fisuras labiopalatinas están la de Davies-Ritchie (*Davis y Ritchie, 1922*) y Iowa (*Hanson y Murray, 1990*) que permiten la clasificación de la fisura en unilateral o bilateral en grupos diferentes, mientras que de Veau, Pruzansky, Ross y Johnston (*Veau, 1931; Pruzansky, 1953; Ross y Johnston, 1972*) incorporan categorías que incluyen hendiduras del alvéolo y el paladar secundario. Ninguno de estos sistemas fue diseñado para proporcionar detalles específicos sobre las características de las fisuras; la mayoría no distingue entre fisuras incompletas y completas, mientras que aquellos que lo hacen difieren en el lado “no afectado” o “más gravemente afectado” al seleccionar la clasificación adecuada. Por lo tanto, estos sistemas no distinguen entre patrones variables con hendiduras incompletas del labio, o hendiduras bilaterales asimétricas del labio (Wang K., *et al.*, 2014)

Kernahan, en 1971 propone una clasificación que considera una representación gráfica de la fisura en forma de “Y”. Millard en 1977 enriquece la propuesta al considerar en la representación gráfica de las fisuras tanto la nariz como el suelo nasal bajo la forma de dos triángulos enfrentados en ambos extremos de los brazos de la “Y”.

Kriens en 1989 propone una clasificación que utiliza letras para designar las estructuras afectadas por la fisura.¹

L: Lip

A: Alveolar

H: Hard Plate

S: Soft Palate

Otra clasificación, es la de Ortíz–Posadas (2001), donde describe la severidad de la fisura (magnitud de la deficiencia de tejidos) considerando 3 componentes: nariz-labio,

¹ Sistema LAHSHAL: Localiza y combina distintos tipos de fisura facilitando su registro.

paladar primario y secundario. Esta clasificación se basa en la deficiencia vertical y horizontal de los tejidos en la fisura considerando incluso aspectos bastante específicos como la integridad muscular, grosor del labio, profundidad, etc., siendo detallada pero compleja y difícil (Rossell-Perry P. 2006)

Monasterio en 2008 añade a la “Y” de Kernahan el compromiso de la nariz, la amplitud inicial de la fisura alveolar en el recién nacido se registra en Mm. al costado de los números 3 y/o 7. El tipo de fisura se pinta completamente en la “Y” y en el caso de ser una micro forma del labio o una fisura submucosa solo se sombrea la zona afectada (González G., *et al.*, 2011)

1.2 Hendiduras orofaciales

A continuación, se presentan los resultados de la revisión de la literatura sobre la epidemiología en distintos países; luego, se revisan los factores genéticos asociados con la patología; y, finalmente, se da cuenta de un conjunto de estudios que exploran la relación de los factores ambientales.

1.2.1 Epidemiología

Las hendiduras orofaciales son un defecto de nacimiento común, que se produce en aproximadamente 1 de cada 600 nacidos vivos. Los estudios epidemiológicos han encontrado que la incidencia varía según el sexo y el origen étnico; las hendiduras ocurren con mayor frecuencia en las poblaciones de nativos americanos y asiáticos a menudo tan altas como 1/500, las poblaciones europeas tienen tasas de prevalencia intermedias de aproximadamente 1/1000, y las poblaciones africanas tienen las tasas de prevalencia más bajas con aproximadamente 1/2500. Las hendiduras del labio se asocian con una hendidura palatina en aproximadamente dos tercios de los individuos afectados. El labio hendido con o sin paladar hendido ocurre con mayor frecuencia en los hombres y se presenta más del lado izquierdo, mientras que el paladar hendido aislado se ve con mayor frecuencia en las mujeres (Abott., 2014; Dixon M., *et al.* 2011; Gonzalez-Osorio., *et al.*, 2011; Mossey P., *et al.*, 2009)

Las hendiduras orofaciales son la segunda malformación congénita más frecuente, ocupa el cuarto lugar entre los problemas de salud estomatológica en todo el mundo (OMS, 2015)

La Organización Mundial de la Salud informó que la mayor tasa de incidencia de labio hendido con o sin hendidura palatina en el mundo fue en Bolivia 2.28 por cada 1000 nacidos vivos. En cambio, la tasa mundial de prevalencia más alta de hendidura palatina se observó en Finlandia de 1 a 1.4 por cada 1000 nacimientos (OMS, 2015)

Las hendiduras se presentan en 2 categorías: sindrómicas o aisladas. Las hendiduras sindrómicas suelen ir acompañadas de anomalías en otros campos del desarrollo o sistemas de órganos (por ejemplo, esquelético, craneofacial y ocular). Los síndromes asociados con las hendiduras tienen muchos orígenes, incluidas las exposiciones intrauterinas y los trastornos genéticos. La exposición prenatal al alcohol, los medicamentos antiepilépticos (fenitoína y otros), el tabaquismo, la diabetes materna y el bajo contenido de ácido fólico se han relacionado con el desarrollo de fisuras orales y faciales (Abott., 2014)

Históricamente, las fisuras o hendiduras orofaciales se han dividido en paladar hendido solamente y labio hendido con o sin paladar hendido. Sin embargo, los datos epidemiológicos recientes sugieren que el labio hendido aislado puede tener características etiológicas únicas, incluyendo fuertes asociaciones genéticas, mientras que algunos los individuos con paladar hendido aislado muestran evidencia de labio hendido subclínico. Sin embargo, esta amplia subdivisión de defectos anatómicos es consistente con los distintos orígenes de desarrollo del labio, paladar primario y el paladar secundario. Aproximadamente el 70% de todos los casos labio hendido con o sin paladar hendido y el 50% de los casos de paladar hendido aislado se consideran no sindrómicos. Los casos restantes se componen de una amplia gama de síndromes de malformación, incluidos más de 500 síndromes mendelianos (Dixon M., *et al.*, 2011)

Los genes desempeñan un papel en la formación de hendiduras aisladas, pero en contraste con las hendiduras sindrómicas, la aparición de hendiduras aisladas se debe a una herencia compleja o multifactorial. Numerosos factores interactúan para apoyar o interrumpir el complejo desarrollo embriológico de las estructuras craneofaciales, y una

interacción compleja de factores genéticos, ambientales y no identificados conduce a la expresión de una hendidura. Los síndromes genéticos pueden ser un factor en las fisuras craneofaciales; sin embargo, la hendidura es un hallazgo aislado en dos tercios de las personas con labio hendido con o sin paladar hendido y en la mitad de las personas con paladar hendido solamente (Abott., 2014)

Si bien los estudios de gemelos y los estudios de agrupación familiar han proporcionado evidencia convincente de un componente genético para las hendiduras orofaciales no sindrómicas, pocos muestran una herencia mendeliana clara y la mayoría de los casos parecen esporádicos. Además, se sabe que las hendiduras orofaciales están influenciadas por factores de riesgo ambientales; lo que favorece un modelo multifactorial de herencia en el que los factores de riesgo genéticos de pequeño impacto individual pueden interactuar con las covariables ambientales. Estos factores combinados complican el análisis genético de formas no sindrómicas (Dixon M., *et al.*, 2011)

1.2.2 Factores asociados

Aunque se han realizado muchos estudios de factores ambientales, es poco probable que una sola exposición explique la mayor parte del riesgo asociado con las hendiduras.

La evidencia consistente demuestra un mayor riesgo de hendiduras con el tabaquismo materno, es plausible que la exposición al tabaco, pueda ejercer un efecto teratogénico a través de exposición pasiva del tabaco de la madre o a través de la exposición directa induciendo efectos genotóxicos² (Honein M., *et al.*, 2007; Li Z., *et al.*, 2010; Little J., *et al.*, 2004; Services US Department of Health, 2014; Shi M., *et al.*, 2008).

Un metaanálisis sugiere una asociación pequeña pero estadísticamente significativa entre el tabaquismo materno durante el primer trimestre de gestación y el aumento de riesgo de tener un niño con labio y /o paladar hendido³ (Wyszynki D., *et al.*, 1997).

² Estos autores mencionan que existe un mayor riesgo de presentar hendiduras debido al consumo de tabaco activo y pasivo.

³ En este metaanálisis se encontró que aunque los tamaños de efecto global fueron pequeños, el tabaquismo durante el primer trimestre es tan común que hasta un 11% del labio hendido con o sin fisura palatina y un 12 % de los casos de paladar hendido pueden atribuirse a este factor de riesgo

Se ha observado evidencia inconsistente de una asociación para el consumo de alcohol, que probablemente dependerá de la cantidad y los modificadores nutricionales. El consumo materno de alcohol durante el embarazo puede afectar al feto y causar una amplia gama de discapacidades físicas, conductuales y neurocognitivas. La gravedad de estos efectos dependen de la dosis, el momento, el patrón y la duración de la exposición al alcohol. La vulnerabilidad al daño inducido por el alcohol varia según los tipos de células y tejidos, a través de las etapas de desarrollo fetal. Los estudios experimentales han demostrado que la exposición gestacional al alcohol interrumpe la formación de las células de la cresta neural, las células embrionarias que contribuyen al desarrollo de cara, incluyendo el labio y paladar (Bell., *et al*, 2014; Shaw G., *et al.*, 1999; Bille C., *et al.*, 2007; Romitti P., *et al.*, 2007).

Otros posibles factores de riesgo maternos incluyen el uso de medicamentos, infecciones y condiciones específicas de salud (Mossey P., *et al.*, 2009).

En particular, la diabetes, donde se observó un mayor riesgo de presentar labio hendido, con o sin hendidura palatina, en hijos de mujeres con diabetes diagnosticada antes del embarazo (Spilson SV., *et al.*, 2001; Hrubec T., *et al.*, 2009, Correa A., *et al.*, 2008).

La hipertensión y la epilepsia han sido implicados como posibles factores de riesgo. Se sugirió que el riesgo de tener hijos con malformaciones es 1.25 veces mayor para las madres epilépticas. Existe incertidumbre sobre qué benzodiazepinas son las más teratogénicas. Valproato y carbamazepina se han asociado con defectos del tubo neural y la fenitoína con labio y paladar hendido ⁴(Gadoth N., *et al.*, 1987; Friis ML., 1989).

La influencia de niveles inadecuados de nutrientes seleccionados que incluyen ácido fólico es otro posible factor de riesgo a considerar (Badovinac R., *et al.*, 2007; Wilcox A., *et al.*, 2007)

⁴ Friis et al. sugiere que los factores genéticos son de menor importancia para la etiología de las fisuras faciales en los hijos de pacientes epilépticos. La tasa de fisuras faciales se incrementó en un factor de 4.7 en los niños de madres con epilepsia tratadas con drogas antiepilépticas en comparación con los valores de la población de fondo.

1.3 Antecedentes sobre hendiduras orofaciales en México

Con esta investigación se busca analizar los factores ambientales asociados con la presencia de hendiduras orofaciales, por lo que resulta necesario caracterizar a nivel general las regiones del país, entregando un panorama de su situación demográfica.

1.3.1 Caracterización regional

El nombre oficial de México es Estados Unidos Mexicanos aunque también se conoce como República Mexicana. Para gobernar, organizar y administrar su territorio, México se organiza en 32 entidades federativas. La Ciudad de México es la capital y sede de los tres Poderes de Gobierno (*Ejecutivo, Legislativo y Judicial*). Cada estado se constituye a su vez por municipios, de los cuales hay en todo el país 2 457. Por su parte, la Ciudad de México se integra por 16 delegaciones políticas. (INEGI Encuesta Intercensal 2015)

El territorio nacional se extiende por 1 960 189 km² (INEGI. Dirección General de Geografía y Medio Ambiente, 2016), por lo que presenta una amplia variedad de climas y características socioeconómicas diversas.

El estado de Guanajuato representa 1.56% de la superficie del país, está dividido en 46 municipios:

Cuadro 1. Municipios del estado de Guanajuato

Clave del municipio	Municipio	Población total
1	Abasolo	90 990
2	Acámbaro	112 125
3	San Miguel de Allende	171 857
4	Apaseo el Alto	68 455
5	Apaseo el Grande	92 605
6	Atarjea	5 128
7	Celaya	494 304
8	Manuel Doblado	38 832
9	Comonfort	82 572
10	Coroneo	12 068
11	Cortazar	95 961
12	Cuerámaro	28 320
13	Doctor Mora	24 219
14	Dolores Hidalgo Cuna de la Independencia Nacional	152 113
15	Guanajuato	184 239
16	Huanímaro	21 638
17	Irapuato	574 344
18	Jaral del Progreso	38 412

19	Jerécuaro	49 053
20	León	1 578 626
21	Moroleón	50 377
22	Ocampo	23 528
23	Pénjamo	150 570
24	Pueblo Nuevo	11 872
25	Purísima del Rincón	79 798
26	Romita	59 879
27	Salamanca	273 271
28	Salvatierra	100 391
29	San Diego de la Unión	39 668
30	San Felipe	113 109
31	San Francisco del Rincón	119 510
32	San José Iturbide	78 794
33	San Luis de la Paz	121 027
34	Santa Catarina	5 261
35	Santa Cruz de Juventino Rosas	83 060
36	Santiago Maravatío	6 824
37	Silao de la Victoria	189 567
38	Tarandacuao	12 256
39	Tarimoro	34 263
40	Tierra Blanca	18 960
41	Uriangato	62 761
42	Valle de Santiago	142 672
43	Victoria	20 166
44	Villagrán	58 830
45	Xichú	11 639
46	Yuriria	69 763

Fuente: INEGI. Encuesta Intercensal 2015.

En economía: el 3.7% se dedica a actividades primarias, el 38.7% a actividades secundarias y el 57.6% de la población realiza actividades terciarias. El estado de Guanajuato aporta el 4.2% del PIB nacional.

Produce el 14.8% de leche del total nacional, y es el primer lugar en producción agrícola de fresa, cebada, brócoli, lechuga, sorgo, trigo, espárragos (INEGI. Sistema de Cuentas Nacionales de México. Participación por actividad económica, en valores corrientes, 2016)

De acuerdo al CONEVAL (Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social) una persona se encuentra en situación de pobreza cuando tiene al menos una carencia social (en los indicadores de rezago educativo, acceso a servicios de salud, acceso a la seguridad social, calidad y espacios de la vivienda, servicios básicos en la vivienda y acceso a la alimentación) y si su ingreso es insuficiente para adquirir los bienes y servicios que requiere para satisfacer sus necesidades alimentarias y no alimentarias; y en situación de pobreza extrema cuando tiene tres o más carencias sociales, de seis posibles y, además, su ingreso total es menor que la línea de bienestar

mínima. La población en esta situación dispone de un ingreso tan bajo que aun si lo dedicase por completo a la adquisición de alimentos, no podría acceder a aquellos que componen la canasta alimentaria.

De acuerdo a las estimaciones de pobreza del Estado (CONEVAL 2016) el 42% de la población total se encuentra en pobreza, el 38.0% en pobreza moderada y un 4.4% en pobreza extrema. Los municipios con mayor porcentaje de población en situación de pobreza son: Atarjea 82.1%, Xichú 80.6%, Santiago Maravatío 75.3%, Jerécuaro 74.4%, Ocampo 66.3%.

1.3.2 Estimaciones sobre prevalencia

De acuerdo con la OMS, el Registro Mexicano y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) reportó una tasa de $17.29 \times 10,000$ para un total de 34,128 nacimientos durante 2002-2003, el número de nacimientos registrados en el país durante este período siendo 2.655.894. El programa RYVEMCE⁵ se inició en 1978 y los informes se obtienen de 21 hospitales en 11 ciudades de México. El Registro Estatal de México y la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE⁶, 2005) informaron 341 casos de fisuras orales durante el período 2004-2005, de un número no especificado de hospitales públicos. Se desconoce el número de bebés que nacen con hendiduras orales en clínicas privadas y hospitales, así como el número de bebés nacidos en el hogar. Aunque el programa SUIVE se inició en 2004, el registro de estas anomalías se volvió obligatorio recientemente. (SUIVE Secretaria de Salud, Dirección general de Epidemiología)

En 2007 la tasa nacional de labio y/o paladar hendido por cada 1,000 nacidos vivos fue de 0.77, ubicando al estado de Tabasco con un valor anual de 0.10 por cada 1,000 nacidos vivos. En 2008 la tasa ascendió a 0.91 por cada 1,000 nacidos vivos.

En dos años de revisión de 2008 a 2010 se identificaron en México 9.6 casos nuevos de labio y paladar hendido por día que representaban 3,521 casos nuevos al año. En el periodo comprendido de enero a diciembre de 2015 se reportaron en México 799 casos

⁵ RYVEMCE: Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas

⁶ SUIVE: Notificación Semanal de Casos Nuevos. Dirección general de Epidemiología

nuevos (60%) en el género masculino y 529 (40%) en el femenino.⁷ (García RE, et al. 2017)

La tendencia de la incidencia a nivel nacional de labio hendidado (LH) y labio y paladar hendidado (LPH) se incrementó levemente de 2.4 y 2.5 en 2008 a 3.0 y 3.0 por 10,000 nacimientos, respectivamente, para el año 2014. Al conjuntar ambas causas, LH + LPH, la prevalencia fue de 6.0 en 2014. La razón calculada en hombres y mujeres fue muy similar en el periodo: de 1.6:1 en el LH, 1.5:1 en el LPH y 1.6:1 en LH + LPH. Las frecuencias y tasas de prevalencia por entidad federativa de 2008-2014 ubicaron al centro del país y algunos estados del norte como las zonas geográficas donde se presentó el mayor número de casos⁸ (Navarrete E., *et al.*, 2014)

Algunos autores en México han mostrado como factores de riesgo para hendiduras variables socioeconómicas, sociodemográficas y de contaminación. Intoxicación por plaguicidas, consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (González-Orsorio CA., et al. 2011).

En este estudio de casos y controles el autor sugiere que el consumo de alcohol por la madre durante el primer trimestre del embarazo incrementa el riesgo de que el recién nacido padezca hendiduras orofaciales. De la misma manera, el contacto con agentes químicos aumenta el riesgo de presentar malformaciones craneofaciales (Figueroa N., *et al.*, 2016).

⁷ Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo para revisar los casos registrados de labio y paladar hendidado en México reportados por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México, de 2008 a 2015. El universo comprendió todos los casos reportados en los anuarios del boletín epidemiológico de 2008 a 2014 y los casos mensuales de enero a diciembre de 2015. Se realizó un canal endémico para conocer la situación epidemiológica que cursó el país en 2015 estableciendo una relación con la revisión de los siete años anteriores.

⁸ De acuerdo a las tasas de prevalencia de labio hendidado con o sin paladar hendidado por entidad federativa (CIE-10 Q36-Q37) la media nacional es de 5.3, y Guanajuato presenta una tasa de 6.2

Capítulo 2: Aspectos metodológicos

2.1 Diseño del estudio

2.1.1 Planteamiento del problema

Las hendiduras orofaciales son alteraciones irreversibles que, si bien no son mortales, causan morbilidad en los infantes, impactando en diversas etapas de su desarrollo. En esta línea, estudios indican que el labio y paladar hendido son las anomalías congénitas más frecuentes de cabeza y cuello y, para el caso de México, se estima que uno de cada 700 niños nace con este problema (UNAM, 2015). Estas alteraciones se asocian con problemas de alimentación, habla, audición e integración social, y requieren de atención médica multidisciplinaria durante un tiempo extendido, lo que representa una carga emocional y económica importante para las familias.

Existen estudios que buscan identificar los factores asociados a la presencia de labio y paladar hendido. La mayoría de estos se centran en la relación existente entre estas alteraciones y los factores ambientales, principalmente aquellos a los que está expuesta la madre, sin embargo los resultados no son concluyentes. Por lo mismo, para comprender los trastornos de desarrollo que conducen a la presencia de hendiduras orofaciales, es necesario profundizar respecto a cómo afecta la exposición de los padres, tanto a los factores de riesgo ambientales como a otros que se han identificado en la literatura.

Pregunta de investigación

¿Cuánto se asocian los factores prenatales, de antecedentes familiares y ambientales a la presencia de hendiduras orofaciales en niños de 0 a 24 meses del estado de Guanajuato?

Justificación

Esta investigación busca abordar la exposición de los padres a factores de riesgo ambientales, para diseñar estrategias de salud pública preventivas. De la misma manera, se analizan variables sociodemográficas, prenatales y del parto, y de enfermedades y antecedentes familiares que podrían encontrarse asociadas a la presencia de hendiduras orofaciales.

A partir de esta información, se busca identificar las principales variables asociadas a las hendiduras orofaciales, mejorando las políticas de prevención y tratamiento de esta enfermedad y, por ende, el pronóstico de quienes la padecen. Además, a través de este

estudio será posible sugerir nuevas líneas de investigación que favorezcan el entendimiento de esta alteración que tiene una elevada prevalencia en México

2.1.2 Objetivos

Objetivo general

Analizar los factores prenatales, de antecedentes familiares y ambientales asociados a la presencia de hendiduras orofaciales en niños de 0 a 24 meses del estado de Guanajuato de enero de 2016 a diciembre de 2017.

Objetivos específicos

OE 1: Identificar variables sociodemográficas de los padres (edad, nivel de educación, ocupación) que se asocien con la presencia de hendiduras orofaciales.

OE 2: Analizar el control prenatal de la madre durante el embarazo y su asociación con la presencia de hendiduras orofaciales.

OE 3: Analizar las enfermedades y antecedentes familiares de los padres y su asociación con la presencia de hendiduras orofaciales.

OE 4: Analizar hábitos de consumo de alcohol, tabaco y drogas en la madre y el padre durante el embarazo y su asociación con la presencia de hendiduras orofaciales.

2.1.3 Hipótesis

Hi 1: Hijos de padres jóvenes, con un bajo nivel de educación y sin acceso a trabajos bien remunerados tendrán mayores posibilidades de presentar hendiduras orofaciales.

Hi 2: Hijos de madres que asisten regularmente a controles médicos durante su embarazo tendrán menores posibilidades de presentar hendiduras orofaciales.

Hi 3: Hijos de padres con antecedentes familiares de hendiduras orofaciales tendrán mayores posibilidades de presentar esta enfermedad.

Hi 4: Hijos de madres que presentan hábitos de consumo de alcohol, tabaco y/o drogas durante el embarazo tendrán mayores posibilidades de presentar hendiduras orofaciales

2. 2 Metodología

2.2.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, de carácter cuantitativo y transversal. Este tipo de estudios se caracteriza por la comparación de un grupo de individuos que presentan una condición particular (casos), con uno o más grupos en los cuales esta condición está ausente (controles), sin embargo, poseen otras características en común (Melo y Weber, 1992). El objetivo de los estudios de casos y controles es analizar cómo la exposición a ciertos factores que se consideran de riesgo para la condición bajo estudio se comporta en ambos grupos.

En este tipo de estudio, la variable dependiente es ajustada mediante estratificación, es decir que se definen muestras de tamaños fijos en los diferentes estratos (Hosmer y Lemeshow, 2000). En esta investigación se trabajó en una relación 1:1, es decir que en cada estrato se encuentran dos sujetos de estudio. Así, a cada uno de los casos seleccionados con presencia de hendidura orofacial, se le asoció un único caso de control, que no poseía esta condición, pero con características sociodemográficas similares, particularmente, respecto de las variables sexo, edad y municipio de residencia.

2.2.2 Variables de interés

La variable dependiente de esta investigación es la presencia de hendiduras orofaciales, malformación congénita caracterizada por la fisura del labio superior que puede ser unilateral o bilateral, con o sin fisura de la mucosa y el paladar. Esta es una variable dicotómica obtenida de la historia clínica de los pacientes de Clínica de Labio y Paladar Hendido de la ENES, Unidad León, que permite diferenciar a los grupos de casos de los grupos de controles. Las variables independientes provienen de los cuatro módulos del cuestionario, que permitieron contar con 18 variables de interés, las cuales se describen a continuación.

Características sociodemográficas

- Sexo del niño(a): Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres. Esta variable se utilizó además para parear los casos y los controles.
- Edad del niño(a): Indica los meses cumplidos del niño(a) al momento de la aplicación del cuestionario. Esta variable se utilizó además para parear los casos y los controles.
- Zona de residencia del niño(a): Indica si el niño(a) reside en una zona rural o urbana.
- Edad de los padres: Años cumplidos de ambos padres al momento del embarazo del niño(a).
- Escolaridad de los padres: Refiere al nivel educativo más alto alcanzado por ambos padres al momento de la aplicación del cuestionario.
- Ocupación de los padres: Tipo de trabajo que ambos padres desempeñan y constituye la fuente principal de recursos económicos del hogar.

Variables prenatales y del parto

- Condición de término del nacimiento: Se calcula a partir de las semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto y permite identificar si el niño(a) nació pre-término (menos de 37 semanas), a término (entre 38 y 40 semanas) o pos-término (más de 40 semanas).
- Peso del niño(a) al nacer: Indica el peso en kilogramos del niño(a) al momento del nacimiento y permite identificar si tuvo un peso normal, bajo peso o sobrepeso. Clasificación del recién nacido de acuerdo al peso al nacer:

macrosómico o sobrepeso: > 4 000 g, peso normal: 2 500 a 3 999 g, bajo peso: < 2 500 y >1 500 g, peso muy bajo: < 1 500 (Federación Nacional de Neonatología de México)
- Controles prenatales de la madre: Refiere a las consultas médicas realizadas por la madre con el objeto de vigilar la evolución del embarazo.
- Índice de Masa Corporal (IMC) pre gestacional de la madre: Indicador simple de la relación entre peso y talla para identificar desnutrición (menor a 18.5), sobrepeso (de 25 a 29.9) y obesidad (mayor a 30) en mujeres gestantes.

Antecedentes familiares y enfermedades

-Antecedentes familiares de fisuras orales: Indaga en la presencia de fisuras orales en la familia más cercana, que incluye a padres, abuelos y hermanos, considerando que esta condición es una anomalía congénita.

-Presencia de diabetes tipo 2 en los padres: Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Se considera presencia de diabetes tipo 2 cuando la glucosa en ayunas es mayor de 70 a 100mg/dl.

-Presencia de hipertensión en los padres: Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una presión persistentemente alta (igual o superior a 140mmHg/ 90 mmHg), lo cual puede dañarlos.

-Presencia de epilepsia en los padres: Enfermedad cerebral crónica que se caracteriza por convulsiones recurrentes, ausencia o pérdida de conocimiento y trastornos del movimiento, de los sentidos y otras funciones cognitivas.

Exposición a factores ambientales de riesgo

-Tabaco: Identifica consumo habitual, frecuencia y cantidad, tanto en el caso del padre como de la madre. En particular, para el caso de la madre se indaga además en el consumo y/o exposición al humo de tabaco durante el primer trimestre de embarazo, en el que se ha identificado que se desarrolla la estructura ósea de la cara.

-Alcohol: Identifica consumo habitual, frecuencia y cantidad, tanto en el caso del padre como de la madre. En particular, para el caso de la madre se indaga además en el consumo de alcohol durante el primer trimestre de embarazo.

-Drogas: Identifica consumo habitual y frecuencia de consumo, tanto en el caso del padre como de la madre. En particular, para el caso de la madre se indaga además en el consumo de drogas durante el primer trimestre de embarazo.

A continuación, se presenta el listado completo de variables, especificando su escala de medición y las categorías de respuesta de cada una:

Cuadro 2: Variables consideradas en la investigación

	Módulo	Variables	Escala de medición	Categorías
Variable Dependiente		Hendiduras orofaciales	Cualitativa nominal	0=Sin hendidura 1=Con hendidura
Variables Independientes	Características Sociodemográficas	Sexo del niño(a)	Cualitativa nominal	0:=Mujer 1:=Hombre
		Edad del niño(a)	Cuantitativa continua.	Meses
		Zona de residencia del niño(a)	Cualitativa nominal	0=Rural 1=Urbano
		Edad del padre al momento del embarazo	Cuantitativa continua	Años
		Edad del padre al momento del embarazo	Cuantitativa continua.	Años
		Escolaridad del padre	Cualitativa ordinal	0= Sin escolaridad 1= Primaria inconclusa 2= Primaria terminada 3= Secundaria inconclusa 4= Secundaria terminada 5= Preparatoria o más
		Escolaridad de la madre	Cualitativa ordinal	0= Sin escolaridad 1= Primaria inconclusa 2= Primaria terminada 3= Secundaria inconclusa 4= Secundaria terminada 5= Preparatoria o más
		Ocupación del padre	Cualitativa nominal	0= Trabajador del campo 1= Comerciante 2= Empleado 3= Estudiante 4= Labores del hogar 5= Obrero 6= Profesionista 7= Desempleado 8= Otro

	Ocupación de la madre	Cualitativa nominal	0= Trabajador del campo 1= Comerciante 2= Empleado 3= Estudiante 4= Labores del hogar 5= Obrero 6= Profesionista 7= Desempleado 8= Otro
Variables prenatales y del parto	Condición de término del nacimiento	Cualitativa ordinal	1= Recién nacido pre término 2= Recién nacido a término 3= Recién nacido pos término
	Peso del niño(a) al nacer	Cuantitativa continua	Sobrepeso= > 4 000 g Peso normal= 2 500 a 3 999 g Bajo peso= < 2 500 y >1 500 g Peso muy bajo= < 1 500
	Número de controles prenatales de la madre	Cuantitativa discreta	Número
	IMC pre gestacional de la madre	Cualitativa ordinal	1= Desnutrición 2= Peso normal 3= Sobrepeso 4= Obesidad grado 1 5= Obesidad grado 2 6= Obesidad grado 3
Antecedentes familiares y enfermedades	Antecedentes familiares de fisuras orales	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de diabetes tipo 2 en el padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de diabetes tipo 2 en la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de hipertensión en el padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de hipertensión en la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de epilepsia en el padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Presencia de epilepsia en la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Exposición a factores ambientales de riesgo	Consumo habitual de tabaco del padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
	Frecuencia de consumo de tabaco del padre	Cualitativa ordinal	0=Nunca 1=Menos de un día a la semana

		2=Algún día a la semana, pero no diariamente 3= Diario
Cantidad de tabaco consumido por el padre	Cuantitativa continua	Número por día
Consumo habitual de tabaco de la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Frecuencia de consumo de tabaco de la madre	Cualitativa ordinal	0=Nunca 1=Menos de un día a la semana 2=Algún día a la semana, pero no diariamente 3= Diario
Cantidad de tabaco consumido por la madre	Cuantitativa continua	Número por día
Consumo de tabaco de la madre durante el primer trimestre de embarazo	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Exposición a humo de tabaco de la madre durante el primer trimestre de embarazo	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Consumo habitual de alcohol del padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Frecuencia de consumo de alcohol del padre	Cualitativa ordinal	0= Nunca 1= Una vez al año 2= Dos veces al año 3= Tres a siete veces al año 4= Dos o tres veces al mes 5= Una vez al mes 6= Una o dos veces a la semana 7= Tres o cuatro veces a la semana 8= Casi todos los días 9= Una vez al día 10= Dos veces al día 11= Tres o más veces al día
Cantidad de alcohol consumido por el padre	Cuantitativa continua	Número de copas
Consumo habitual de alcohol de la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Frecuencia de consumo de alcohol de la madre	Cualitativa ordinal	0= Nunca 1= Una vez al año 2= Dos veces al año 3= Tres a siete veces al año 4= Dos o tres veces al mes 5= Una vez al mes 6= Una o dos veces a la semana 7= Tres o cuatro veces a la semana

		8= Casi todos los días 9= Una vez al día 10= Dos veces al día 11= Tres o más veces al día
Cantidad de alcohol consumido por la madre	Cuantitativa continua	Número de copas
Consumo de alcohol de la madre durante el primer trimestre de embarazo	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Consumo habitual de drogas del padre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Frecuencia de consumo de drogas del padre	Cualitativa ordinal	0= Nunca 1= Una a dos veces 2= Tres a cinco veces 3= Seis a diez veces 4= Más de once veces
Consumo habitual de drogas de la madre	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No
Frecuencia de consumo de drogas de la madre	Cualitativa ordinal	0= Nunca 1= Una a dos veces 2= Tres a cinco veces 3= Seis a diez veces 4= Más de once veces
Consumo de drogas de la madre durante el primer trimestre de embarazo	Cualitativa nominal	0= Sí 1=No

2.2.3 Recolección de información

La información se recolectó en el período comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2017 en Guanajuato, México. Los casos de estudio se obtuvieron a través de la base de datos de los pacientes activos de la Clínica de Labio y Paladar Hendido de la Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES), Unidad León. Considerando que la población bajo estudio corresponde a niños entre 0 y 24 meses, la recolección de la información se realizó a través de la aplicación de un cuestionario presencial a los padres, realizado por un investigador capacitado.

Los padres tanto de los grupos de casos como de control, fueron contactados por dos vías: ya sea siendo identificados en la base de datos y posteriormente contactados e invitados a participar en el estudio, o de manera presencial, los días que les correspondía cita de revisión y/o tratamiento de los niños en la clínica. En los casos en que no fue posible realizar el cuestionario dentro de las instalaciones de la ENES, el investigador se trasladó al municipio de residencia de los niños.

A todos los participantes se les proporcionó un consentimiento informado⁹, en el que se les explicó el estudio y se les garantizó el respeto a los derechos humanos, así como la privacidad y confidencialidad de los datos recolectados. Una vez aceptada la participación en estudio se procedió a la aplicación del cuestionario en forma presencial.

Instrumento

Se generó un instrumento¹⁰ diseñado a partir de los objetivos planteados por esta investigación, para recolectar la información necesaria sobre las exposiciones y estado de salud, tanto de los niños como de los padres. El cuestionario contó con 49 preguntas de tipo cerrada, con opciones múltiples de respuesta, las cuáles fueron registradas por el encuestador.

Los tópicos de las preguntas se organizaron en cuatro módulos: características sociodemográficas, variables prenatales y del parto, enfermedades y antecedentes familiares, y exposición a factores ambientales de riesgo. Para el grupo de casos, se registró además el tipo de fisura registrada en la historia clínica, utilizando la clasificación de Kernahan y Stark, que describe las zonas afectadas por la hendidura, incluyendo si la hendidura es completa o incompleta y el lado afectado, anotado como diagnóstico dentro de la historia clínica de cada paciente.

Definición de la muestra

Para calcular la muestra necesaria para el estudio se utilizó una fórmula para diferencia de proporciones para casos y controles, considerando como variable clave la exposición al factor ambiental consumo de tabaco. Se utilizó el grupo de control como parámetro, estableciendo los siguientes criterios: frecuencia de exposición al tabaco activo del 40%, un OR previsto 3, nivel de confianza 95% y un poder estadístico 80%. (Pértegas Díaz S., et al., 2002)

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

⁹ Ver en anexo 1 Carta de Consentimiento Informado

¹⁰ Ver en anexo 2 Instrumento de recolección de datos

A partir de esta fórmula se definió un tamaño muestral de 54 casos y 54 controles, realizándose cuestionarios válidos a una muestra total de 126 participantes, 63 de los cuales correspondieron a casos y 63 a controles.

Criterios de selección de los participantes

Ahora bien para definir a los participantes del estudio se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

Casos: Niños de 0 a 24 meses de edad de sexo femenino y masculino que presentaban hendiduras orofaciales no sindrómicas y eran atendidos en la Clínica de Labio y Paladar Hendido de la ENES, Unidad León.

Controles: Niños de 0 a 24 meses de edad de sexo femenino y masculino sin evidencia clínica ni diagnóstico de hendiduras orofaciales, de las mismas comunidades o municipios donde nacieron los niños que sí presentaban hendiduras orofaciales.

Dentro de los niños que cumplían con estas características, se tuvo que excluir a algunos de la muestra, específicamente por cuatro motivos:

- Niños que poseían diagnósticos de otros síndromes congénitos.
- Pacientes cuyo registro no fue debidamente completado.
- Padres de pacientes que presentaban hendiduras orofaciales con los que no se pudo tener contacto directo.
- Padres de pacientes que no autorizaron su participación en el estudio.

2.2.4 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la distribución de las variables en la población bajo estudio, diferenciando entre aquellos con hendidura orofacial (casos) y aquellos sin esta condición (controles), con el objetivo de establecer diferencias entre ambos grupos. Se calcularon frecuencias simples y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. Asimismo, se realizaron pruebas de hipótesis de diferencias de medias y diferencias de proporciones, para corroborar que las diferencias entre ambos grupos fueran estadísticamente significativas.

Ahora bien, el análisis inferencial contó con dos partes: un análisis bivariado, en el que se analizó la asociación de cada variable independiente con la variable dependiente, y se

realizaron pruebas de independencia estadística; y un análisis multivariado, que consistió en la aplicación de modelos de regresión logística condicional. En los modelos se probaron distintas combinaciones de variables, con el objetivo de dar respuesta a la pregunta de investigación, partiendo con un modelo saturado, a partir del cual se fueron eliminando las variables con menor significancia, para observar los cambios en el efecto principal. El modelo final propuesto se valoró mediante pruebas de bondad de ajuste.

Respecto a las técnicas utilizadas, resulta necesario mencionar que los modelos de regresión logística corresponden a una técnica estadística multivariada que permite estimar la relación entre una variable dependiente de tipo categórica y un conjunto de variables independientes, ya sean categóricas o continuas. En la presente investigación, la variable dependiente posee carácter dicotómico, es decir dos posibles categorías de respuesta: tener o no tener hendidura orofacial. El objetivo de este tipo de modelos es predecir la probabilidad de que las observaciones se clasifiquen en una u otra categoría de la variable dependiente, a partir de un conjunto de variables independientes (Menard, 2001).

La regresión logística permite realizar estimaciones a partir de una función de máxima verosimilitud, la cual puede ser de dos tipos: no condicional o condicional. La primera funciona de mejor manera cuando los grados de libertad del modelo son reducidos en comparación al número de observaciones, mientras la segunda permite trabajar con rangos más amplios de grados de libertad. En los estudios de casos y controles, dentro de los cuáles se encuentra esta investigación, se utiliza la técnica de emparejamiento de datos, lo que genera que los grados de libertad del modelo tiendan a aumentar, por lo que resulta más adecuado realizar un modelo de regresión logística condicional (Hosmer y Lemeshow, 2000).

Los modelos de regresión logística condicional son entonces una extensión de los modelos de regresión logística tradicionales, que consideran la estratificación y el emparejamiento de casos y controles. Estos modelos estiman los efectos de las variables de interés, pero sin considerar aquellos correspondientes a las variables utilizadas para definir los estratos. Uno de los supuestos en que se basan los modelos de regresión logística condicional es que el incremento en el riesgo de presentar la condición de interés debido a la exposición a factores de riesgo es constante en todos los estratos. La ventaja de este tipo de modelos en los estudios de casos y controles es que puede

conducir a obtener mayores niveles de significancia, así como intervalos de confianza más reducidos (Pallarés, 2016).

El análisis se realizó mediante la interpretación de las razones de momios (*odds ratio*), que indican la posibilidad de ocurrencia de un suceso en función del cambio de una unidad en la variable independiente, permitiendo cuantificar el efecto relativo de las distintas covariables sobre la variable dependiente (Escobar, Fernández y Bernardi, 2009).

Para el análisis descriptivo y estimación de los modelos se utilizó el paquete estadístico STATA versión 13.0.

Capítulo 3: Resultados

3.1 Análisis descriptivo

En este apartado se realiza una descripción de la unidad de análisis seleccionada: niños de 0 a 24 meses de edad del estado de Guanajuato en México, diferenciando entre aquellos que presentan hendidura orofacial y aquellos que no, con la finalidad de poder establecer comparaciones entre ambos grupos. Si bien el interés de esta investigación se centra en esta población, resulta necesario recordar que la información se recolectó mediante la aplicación de un cuestionario a los padres de 126 niños (63 con hendidura y 63 sin hendidura).

Se utilizan tablas de frecuencias para estimar la distribución porcentual según las covariables consideradas. Asimismo, se realizan pruebas de independencia para observar si existe asociación entre la variable dependiente y las variables independientes y pruebas de hipótesis de diferencia de medias para aquellas variables continuas, con el objetivo de constatar si las diferencias entre grupos son estadísticamente significativas. Se describe a la población según características de salud prenatal, familiares, ambientales y socio demográficas.

3.1.1 Caracterización general de la muestra

De los 126 niños de 0 a 24 meses que abarca la muestra, se observa una distribución heterogénea según la variable sexo¹¹, diferenciando entre aquellos sin hendidura orofacial (Controles) y aquellos con hendidura orofacial (Casos) (Cuadro 3):

Cuadro 3: Distribución porcentual de niños según sexo

Sexo	Controles		Casos	
	N	%	N	%
Mujer	46	36.51	46	36.51
Hombre	80	63.49	80	63.49
Total	126	100	126	100

Fuente: Elaboración propia

¹¹ La variable sexo, junto con la edad en meses, se utilizó para parear los casos de tratamiento y control, por lo que se observan iguales porcentajes en la distribución por sexo entre ambos grupos.

A partir del Cuadro 3 se constata que el porcentaje de niños de sexo masculino es mayor que el porcentaje de sexo femenino, lo que se debe tener como antecedente al momento de interpretar los resultados obtenidos.

Asimismo, se presenta la distribución de casos según grupo de control o tratamiento, acorde al peso del niño al nacer (Cuadro 4):

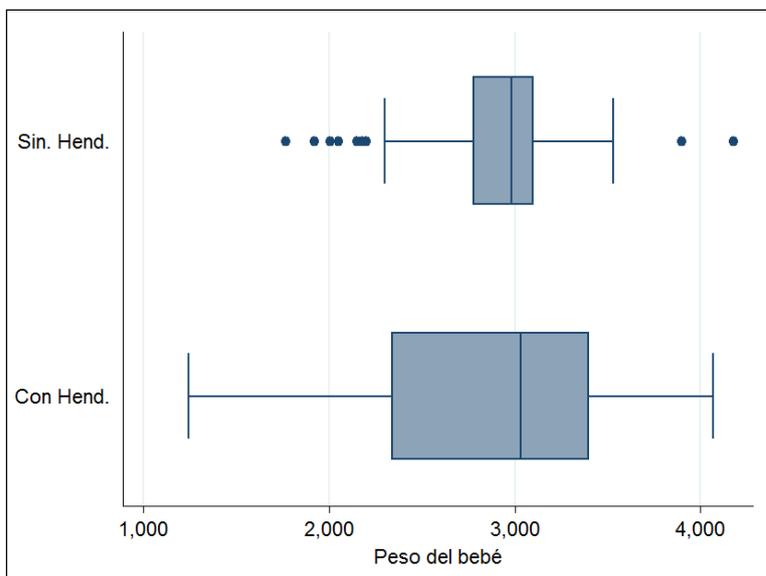
Cuadro 4: Distribución porcentual de variable “Peso del niño” según grupo

Peso del niño	Controles		Casos		Total		Prueba de Independencia (p valor)
	N	%	N	%	N	%	
Bajo peso	9	14.29	18	28.57	27	21.43	0.0051
Peso normal	54	85.71	45	71.43	99	78.57	
Total	63	100	63	100	126	100	

Fuente: Elaboración propia

Al respecto, es posible observar que, entre aquellos niños que presentan bajo peso al nacer, quienes presentan hendidura doblan en porcentaje a quienes no. La prueba de independencia indica que existe asociación entre estas variables y que es estadísticamente significativa a un 95% de confianza. En el Gráfico 1 se muestra dicha distribución:

Gráfico 1: Boxplot “Peso del niño” por grupo



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico¹² se observa que la mediana del peso del niño al nacer es muy similar en ambos grupos, siendo de 2.98 en aquellos sin hendidura y de 3.03 en aquellos con hendidura. Llama la atención que los niños que tienen hendiduras orofaciales muestran una mayor dispersión en la distribución del peso al nacer, la que es asimétrica hacia la izquierda, dando cuenta de más casos de niños con bajo peso. Por su parte, aquellos que no tienen hendidura orofacial, muestran una menor dispersión de los datos, concentrándose alrededor de los 3 kg. de peso, lo que es considerado dentro del rango normal, siendo los casos de bajo y sobre peso casos atípicos dentro de la distribución.

Ahora bien, otra variable de interés es el municipio de origen de los entrevistados¹³, cuya distribución se muestra en el cuadro 5

Cuadro 5: Distribución porcentual según municipio de origen por grupo

Municipios de Guanajuato	Controles		Casos		Total	
	N	%	N	%	N	%
León	22	34.92	22	34.92	44	100
Irapuato	9	14.29	9	14.29	18	100
Guanajuato	4	6.35	4	6.35	8	100
Celaya	1	1.59	1	1.59	2	100
Silao	4	6.35	4	6.35	8	100
Abasolo	2	3.17	2	3.17	4	100
San Miguel de Allende	3	4.76	3	4.76	6	100
Dolores Hidalgo	2	3.17	2	3.17	4	100
San Francisco del Rincón	2	3.17	2	3.17	4	100
San Luis	2	3.17	2	3.17	4	100
Jaral	3	4.76	3	4.76	6	100
Cueramaro	2	3.17	2	3.17	4	100
Romita	1	1.59	1	1.59	2	100
San Diego de la Unión	1	1.59	1	1.59	2	100
Villagran	1	1.59	1	1.59	2	100
Yuriria	1	1.59	1	1.59	2	100
Aldama	1	1.59	1	1.59	2	100
Huanimaro	1	1.59	1	1.59	2	100
Comonfort	1	1.59	1	1.59	2	100
Total	63	100	63	100	126	100

Fuente: Elaboración propia

En el Cuadro 5 se presenta la distribución de casos acorde al municipio de origen de los entrevistados, donde se observa que la mayor proporción de casos provienen del

¹² Los diagramas de cajas o boxplot representan la distribución en cuartiles de los datos, indicando con una línea vertical donde se ubica la mediana. Permiten observar la simetría de la distribución (es simétrico cuando la mediana se encuentra la medio del rectángulo) y la existencia de datos atípicos (representados por puntos).

¹³ Esta variable, al igual que las variables sexo y edad, se utilizó para parear los casos de tratamiento y control, por lo que se observan iguales porcentajes en la distribución entre ambos grupos.

municipio de León, seguido de Irapuato, Guanajuato y Silao. En esta línea, donde se cuenta con menos casos es en los municipios de Romita, San Diego de la Unión, Villagrán, Yuriria, Aldama, Huanímaro y Comonfort.

3.1.2 Variables prenatales

En relación con las variables prenatales, se describen aquellas que según la literatura podrían estar asociadas a la presencia/ausencia de hendidura orofacial, entre las cuales se encuentran el Índice de Masa Corporal (IMC) pregestacional de la madre y las semanas de gestación.

Cuadro 6: Distribución porcentual del IMC y las semanas de gestación

Variable	Medidas	Total	Sin Hendidura	Con Hendidura	Prueba de Hipótesis	Prueba de Independencia (p valor) ¹⁴
IMC pregestacional de la madre	Media	25.54	25.83	25.26		
	Mediana	25.7	26.50	25.60	<0.158	0.173
	D.E*	3.15	3.84	2.26		
Semanas de Gestación	Media	38.36	38.84	37.89		
	Mediana	40.00	40.00	39.00	<0.010	0.078
	D.E	2.31	1.80	2.66		

Fuente: Elaboración propia

*Desviación estándar

En el Cuadro 6 se observa que el IMC pregestacional de la madre es muy similar tanto en el caso de niños con hendidura orofacial como en aquellos que no la presentan, lo que se corrobora a partir de la prueba de hipótesis de diferencia de medias, que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre dichos grupos. Asimismo, la prueba de independencia indica que esta variable es independiente de la presencia de hendiduras orofaciales, por lo que probablemente no se encuentren asociadas. En relación con la variable "Semanas de gestación", en cambio, se observa que existen diferencias entre ambos grupos y que estas son estadísticamente significativas, lo que se comprobó mediante la prueba de hipótesis de diferencia de medias. Junto con lo anterior, la prueba de independencia indica que las semanas de

¹⁴ El estadístico χ^2 es una prueba de independencia estadística, en la cual un p valor menor a 0.05 indica que se rechaza la hipótesis de independencia entre las variables, lo que permite pensar que existe algún tipo de asociación entre ellas

gestación no son independientes de las hendiduras orofaciales, por lo que podrían presentar asociación.¹⁵

Cuadro 7: Distribución porcentual de visitas prenatales

Visitas prenatales	Sin Hendidura		Con Hendidura		Total		Prueba de Hipótesis	Prueba de Independencia (p valor)
	N	%	N	%	N	%		
No	17	26.98	50	79.37	67	53.17	>0.000	0.000
Si	46	73.02	13	20.63	59	46.83		
Total	63	100	63	100	126	100		

Fuente: Elaboración propia

En el Cuadro 7 es posible observar que el porcentaje que realizó visitas prenatales es mucho más alto entre aquellas madres de niños sin hendiduras, que entre las madres de niños con hendiduras, diferencia que resultó estadísticamente significativa al aplicar la prueba de hipótesis de diferencia de proporciones. Asimismo, la prueba de independencia indicó que la variable visitas prenatales no es independiente de la presencia de hendiduras orofaciales, por lo que se podrían encontrar asociadas.

3.1.3 Enfermedades y antecedentes familiares

A continuación, se describen las variables relacionadas con enfermedades y antecedentes familiares de los padres de los niños con y sin hendidura orofacial que participaron de este estudio.

Cuadro 8: Distribución porcentual de enfermedades y antecedentes familiares

Variable	Controles		Casos		Total		Prueba de Independencia (p valor)
	N	%	N	%	N	%	
Antecedentes familiares							
No	60	95.24	44	69.84	104	82.54	0.000
Si	3	4.76	19	30.16	22	17.46	
Total	63	100	63	100	126	100	
Hipertensión							
No	59	93.65	62	98.41	121	96.03	0.171
Si	4	6.35	1	1.59	5	3.97	
Total	63	100	63	100	126	100	
Diabetes							
No	61	96.83	62	98.41	123	97.62	0.559
Si	2	3.17	1	1.59	3	2.38	
Total	63	100	63	100	126	100	

¹⁵ Al 90% de confianza

Epilepsia							
No	63	100	62	98.41	125	99.21	0.315
Si	0	0	1	1.59	1	0.79	
Total	63	100	63	100	126	100	

Fuente: Elaboración propia

En el Cuadro 8 se observa que entre los menores sin hendidura orofacial, solamente el 4.76% de casos presenta antecedentes familiares de esta condición, cifra que aumenta a un 30.16% en aquellos con hendidura, dando cuenta de que es una variable clave a tener en consideración. En esta línea, la prueba de independencia indica que existe asociación entre ambas variables y que esta es estadísticamente significativa a un 99% de confianza. Asimismo, en relación con las otras enfermedades que presentan los padres, se constata que tener hipertensión, diabetes o epilepsia resulta independiente del hecho de que el niño presente hendidura orofacial, es decir, que probablemente no se encuentren asociadas.

3.1.4 Factores ambientales de riesgo

En este apartado se presentan aquellas variables ambientales de riesgo que, acorde a la revisión de literatura, se asocian a la presencia o ausencia de hendidura orofacial (Cuadro 9):

Cuadro 9: Distribución porcentual de variables continuas por grupo

Variable	Medidas	Total	Sin Hendidura	Con Hendidura	Prueba de Hipótesis	Prueba de independencia (p valor)
Cantidad de alcohol consumido por la madre	Media	0.29	0.05	0.54	<0.0044	0.068
	Mediana	0	0	0		
	D.E*	1.05	0.38	1.40		
Cantidad de alcohol consumido por el padre	Media	2.97	3.02	2.92	<0.4147	0.710
	Mediana	3	4	3		
	D.E	2.46	2.38	2.57		
Cantidad de tabaco consumido por la madre	Media	0.43	0.25	0.60	<0.0577	0.472
	Mediana	0	0	0		
	D.E	1.24	.95	1.46		
Cantidad de tabaco consumido por el padre	Media	3.22	2.92	3.52	<0.2331	0.634
	Mediana	0	0	0		
	D.E	4.62	4.70	4.56		

Fuente: Elaboración propia. *Desviación estándar

Si bien, 9 de cada 10 madres declaran no haber consumido alcohol antes o durante el primer trimestre de embarazo (92.06%), dentro del porcentaje que declara haberlo hecho, se observa que quienes consumieron en mayores cantidades tuvieron, en promedio, más niños con hendidura orofacial. A partir de la prueba de hipótesis de diferencia de medias se observa que esta diferencia es estadísticamente significativa a un 95% de confianza. En el caso de los padres, el porcentaje que declara no haber consumido alcohol disminuye considerablemente (36.51%), no obstante, la diferencia entre las cantidades consumidas de ambos grupos no es estadísticamente significativa.

Asimismo, la mayoría de las madres declara no haber consumido tabaco durante el primer trimestre de embarazo (88.10%) y, dentro del porcentaje que declara hacerlo, se constata que, en relación con la cantidad consumida por ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza. Además, al interpretar la prueba de independencia, no se encuentra asociación entre esta variable y la presencia/ausencia de hendidura orofacial en el niño. En esta línea, los padres que declaran no haber consumido tabaco durante los últimos tres meses es más de un 25% menor en relación con lo declarado por las madres y, dentro del porcentaje que declara hacerlo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la cantidad consumida, ni asociación entre esta variable y la variable dependiente.

Cuadro 10: Distribución porcentual de variables asociadas a factores de riesgo por grupo

Factores de riesgo	Sin Hendidura		Con Hendidura		Total		Prueba de independencia (p valor)
	N	%	N	%	N	%	
Consumo de drogas en la madre							
No	63	100	60	95.24	123	97.62	0.080
Si	0	0	3	4.76	3	2.38	
Total	63	100	63	100	126	100	
Consumo de drogas por parte del padre							
No	59	93.65	57	90.48	116	92.06	0.510
Si	4	6.35	6	9.52	10	7.94	
Total	63	100	63	100	126	100	
Exposición al tabaco de la madre							
Ninguna	38	60.32	32	50.79	70	55.56	0.551

3 meses antes	7	11.11	8	12.70	15	11.90
Todo el período	18	28.57	23	36.51	41	32.54
Total	63	100	63	100	126	100

Fuente: Elaboración propia

A partir del Cuadro 10, se observa que un porcentaje muy bajo de madres declaran haber consumido drogas y, entre quienes declaran haberlo hecho, todas tuvieron un niño con hendidura orofacial.¹⁶ Sin embargo, la asociación entre esta variable y la presencia/ausencia de esta malformación no es estadísticamente significativa a un 95% de confianza. En relación con el padre, el porcentaje de consumidores es mayor, pero tampoco se constata una asociación estadísticamente significativa.

3.1.5 Factores sociodemográficos

A continuación, se presenta un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas de los padres que podrían asociarse a la presencia o ausencia de hendidura orofacial en los niños. Al respecto, se hace énfasis en el grado de estudio de los padres, su ocupación laboral y si reciben o no remuneración por el trabajo que realizan (Cuadro 11):

Cuadro 11: Distribución porcentual de variables sociodemográficas de los padres por grupo

Variable	Sin Hendidura		Con Hendidura		Total		Prueba de independencia (p valor)
	N	%	N	%	N	%	
Grado de estudio de la madre							
Primaria	25	39.68	15	23.81	40	31.75	0.015
Secundaria	23	36.51	41	65.08	64	50.79	
Preparatoria	13	20.63	6	9.52	19	15.08	
Licenciatura	2	3.17	1	1.59	3	2.38	
Total	63	100	63	100	126	100	
Ocupación de la madre							
Hogar	49	77.78	46	73.02	95	75.40	0.421
Obrero	1	1.59	3	4.76	4	3.17	
Empleado	5	7.94	4	6.35	9	7.14	
Jornalero	0	0	2	3.17	2	1.59	
Estudiante	2	3.17	4	6.35	6	4.76	
Profesional	1	1.59	1	1.59	2	1.59	
Oficios	3	4.76	0	0	3	2.38	
Ocupación	2	3.17	3	4.76	5	3.97	
Total	63	100	63	100	126	100	

¹⁶ Se debe tener en cuenta que el número de madres que declara haber consumido algún tipo de drogas es muy pequeño, lo que puede afectar la validez de los resultados obtenidos

Trabajo remunerado de la madre							
Sin trabajo remunerado	51	80.95	50	79.37	101	80.16	0.823
Con trabajo remunerado	12	19.05	13	20.63	25	19.84	
Total	63	100	63	100	126	100	
Grado de estudio del padre							
Primaria	30	47.62	20	31.75	50	39.68	
Secundaria	20	31.75	34	53.97	54	42.86	0.093
Preparatoria	8	12.70	6	9.52	14	11.11	
Licenciatura	5	7.94	3	4.76	8	6.35	
Total	63	100	63	100	126	100	
Ocupación del padre							
Desempleado	0	0	2	3.17	2	1.59	
Obrero	14	22.22	14	22.22	28	22.22	
Empleado	15	23.81	23	36.51	38	30.16	
Jornalero	11	17.46	8	12.70	19	15.08	
Profesión	5	7.94	3	4.76	8	6.35	0.399
Oficios	11	17.46	6	9.52	17	13.49	
Chofer	3	4.76	5	7.94	8	6.35	
Comerciante	4	6.35	2	3.17	6	4.76	
Total	63	100	63	100	126	100	
Trabajo remunerado del padre							
Sin trabajo remunerado	0	0	2	3.17	2	1.59	0.154
Con trabajo remunerado	63	100	61	96.83	124	98.41	
Total	63	100	63	100	126	100	

Fuente: Elaboración propia

En relación con el grado de estudio de la madre, se observa que más del 50% llegó a secundaria y que, de este porcentaje, la mayoría corresponde a madres que tuvieron a un niño con hendidura orofacial. Asimismo, el porcentaje que alcanzó preparatoria es el doble en aquellos casos donde el niño no presenta esta malformación. A partir de la prueba de independencia es posible constatar que existe asociación entre esta variable y la presencia o ausencia de hendidura orofacial, a un 95% de confianza. Por otro lado, se observa que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la ocupación de la madre y la presencia o ausencia de hendidura orofacial en el niño, ni tampoco respecto al hecho de que el trabajo que realice sea o no remunerado.

En el caso del padre, en relación con el grado de estudio, es posible observar una distribución concentrada en las categorías "Primaria" y "Secundaria", siendo esta última la que agrupa más casos. Sin embargo, no se observa una asociación estadísticamente significativa entre esta variable y la variable dependiente. Asimismo, la ocupación laboral de los padres se concentra en las categorías "Empleado", "Obrero" y "Jornalero", donde casi el 100% de los entrevistados recibe remuneración económica por el trabajo

que realiza, no obstante, ninguna de estas dos variables se asocia a la posibilidad de que el niño presente hendidura orofacial.

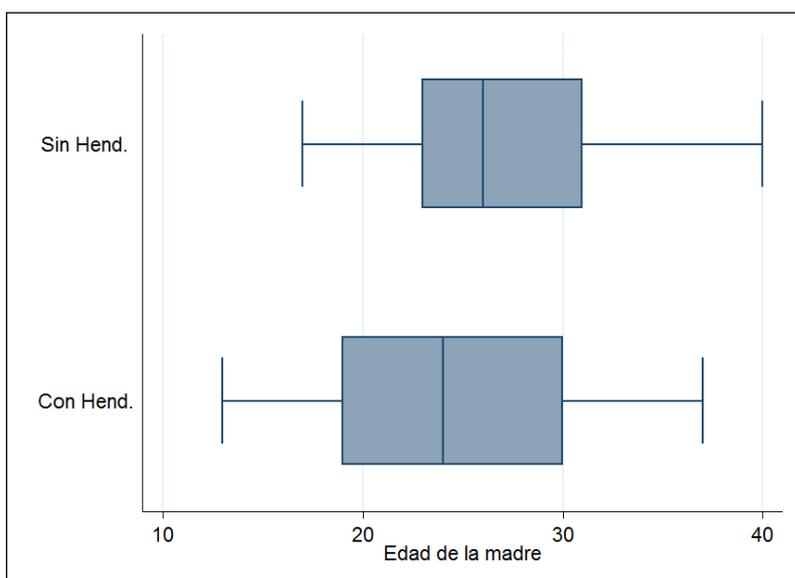
Cuadro 12: Medidas de tendencia central

Variable	Medidas	Total	Sin Hendidura	Con Hendidura	Prueba de Hipótesis	Prueba de Independencia (p valor)
Edad de la madre	Media	25.49	26.71	24.27	<0.011	0.195
	Mediana	25	26	24		
	D.E*	6.01	5.35	6.43		
Edad del padre	Media	28.22	30.32	26.13	<0.000	0.250
	Mediana	28	30	25		
	D.E	6.70	6.24	6.54		

Fuente: Elaboración propia

Respecto a la edad de los padres, en el Cuadro 12 se observa que tanto la edad del padre como de la madre presentan diferencias estadísticamente significativas a un 95% de confianza entre los grupos de padres con niños que tienen hendidura orofacial y aquellos que no. Sin embargo, los resultados de las pruebas de independencia indican que no existe asociación entre estas variables y la posibilidad de que el niño presente esta malformación. Las diferencias entre grupos son visibilizadas a partir del Gráfico 2 que se presenta a continuación:

Gráfico 2: Boxplot “Edad de la madre”



Fuente: Elaboración propia

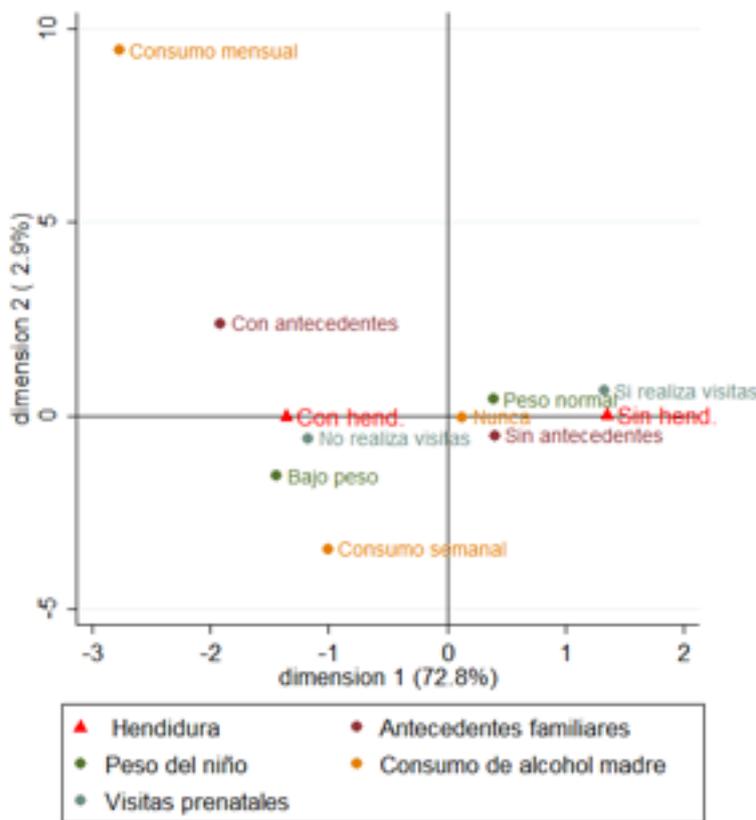
El gráfico muestra que las madres de niños con hendiduras orofaciales son más jóvenes

en comparación con aquellas madres de niños que no presentan esta malformación, lo que se ve reflejado en un claro sesgo de los datos hacia la izquierda.

3.1.6 Análisis de correspondencias

A continuación, presentamos un análisis de correspondencias ¹⁷ para analizar visualmente la asociación de algunas variables categóricas con la posibilidad de que un niño presente o no hendidura orofacial. Algunas de estas variables son incorporadas al modelo de regresión logística condicional (Gráfico 3)

Gráfico 3: Análisis de correspondencias



Fuente: Elaboración propia

¹⁷ El análisis de correspondencias es una técnica descriptiva exploratoria multidimensional que permite analizar variables categóricas dispuestas en tablas de contingencias. Permite obtener interpretaciones gráficas que exhiben la asociación (correspondencia) entre renglones y columnas de una tabla de contingencia, como puntos en un solo espacio, reduciendo así el número de dimensiones o factores (Härdle y Simar, 2007).

Se observa que los dos ejes que conforman el gráfico 3 explican en conjunto el 75.7% de la variabilidad de los datos¹⁸, dando cuenta de una alta confiabilidad (Härdle y Simar, 2007). A partir de las distancias entre los puntos es posible observar que la presencia de hendidura orofacial en los niños se asocia a un bajo peso al nacer, al consumo semanal de alcohol por parte de la madre durante el primer trimestre de embarazo, al hecho de que esta no realice visitas médicas durante su período de embarazo, y a que los padres del niño presenten antecedentes familiares de hendidura orofacial. Por su parte, el hecho de que el niño no tenga hendidura orofacial se asocia a un peso normal al nacer, a que la madre no consuma alcohol durante el primer trimestre de embarazo, que realice las visitas médicas respectivas, y a que los padres no cuenten con antecedentes familiares de hendidura orofacial.

3.2 Análisis inferencial

3.2.1 Análisis bivariado

El análisis de datos bivariado refiere a un análisis estadístico que cuantifica el nivel de covarianza entre la variable dependiente y una variable independiente, con el objetivo de definir la magnitud y el sentido de esta relación de manera empírica. Este análisis permitió obtener las razones de momios (*odds ratio*) para cada uno de los factores de riesgo que cumplieron con las pruebas de independencia estadística con la presencia/ausencia de hendidura orofacial, dando un primer indicio de aquellas variables que resultan significativas para explicar esta relación (Cuadro 13).

Cuadro 13: Análisis bivariado

Variable	Razones de Momios	Desviación Estándar	Prueba de Independencia (p valor)	Intervalos de Confianza 95%	
Peso del bebé					
Peso normal	0.400	0.193	0.058	0.155	1.031
IMC pregestacional	0.931	0.060	0.264	0.820	1.056
Semanas de gestación	0.826	0.073	0.031	0.694	0.983
Visitas prenatales					
Si	0.029	0.030	0.001	0.004	0.215
Antecedentes familiares					

¹⁸ Esto cumple con el criterio de Kaiser que sugiere retener el número de ejes principales cuyos valores propios acumulen al menos un 60% de la varianza total (Kaiser, 1960).

Si	6.333	3.935	0.003	1.874	21.402
Consumo de alcohol de la madre					
Si	9.000	9.487	0.037	1.140	71.037
Cantidad de alcohol consumido por la madre					
Si	1.938	0.644	0.047	1.010	3.719
Cantidad de tabaco consumido por la madre					
Si	1.277	0.210	0.136	0.926	1.762
Edad de la madre	0.932	0.031	0.031	0.874	0.994
Edad del padre	0.890	0.032	0.001	0.828	0.956
Grado de estudio de la madre	1.028	0.241	0.907	0.649	1.626
Grado de estudio del padre	1.093	0.232	0.674	0.722	1.656

Fuente: Elaboración propia
*Odds Ratio

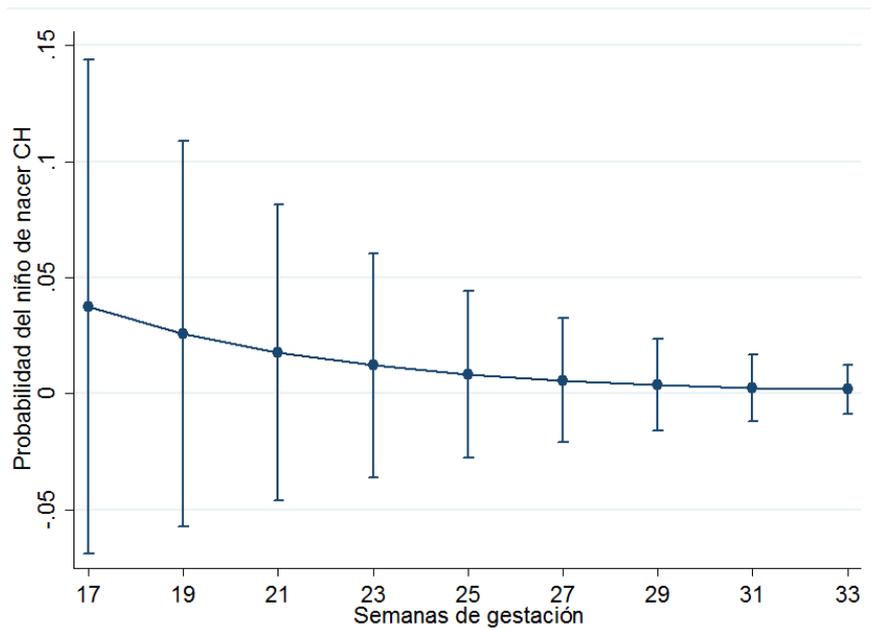
En esta línea, observamos que las variables estadísticamente significativas a un 99% de confianza son “Visitas prenatales”, “Antecedentes familiares” y “Edad del padre”. Asimismo, aquellas variables significativas a un 95% de confianza son “Semanas de gestación”, “Consumo del alcohol de la madre”, “Cantidad de alcohol consumido por la madre” y “Edad de la madre”. A partir de estas variables se probaron diferentes modelos estadísticos que se presentan en el siguiente apartado, donde se excluyeron aquellas covarianzas que no dieron resultados significativos a nivel estadístico.

A continuación, se presentan cuatro gráficos de efectos marginales¹⁹, que dan cuenta de las probabilidades de que el niño nazca con hendidura orofacial, considerando de manera aislada el efecto de cada una de las variables independientes²⁰ sobre la variable dependiente.

¹⁹ El efecto marginal proporciona el efecto “neto” que tiene una unidad de cambio de la variable independiente sobre el valor medio de la variable dependiente.

²⁰ Se realizaron gráficos solo para aquellas variables de tipo continuas.

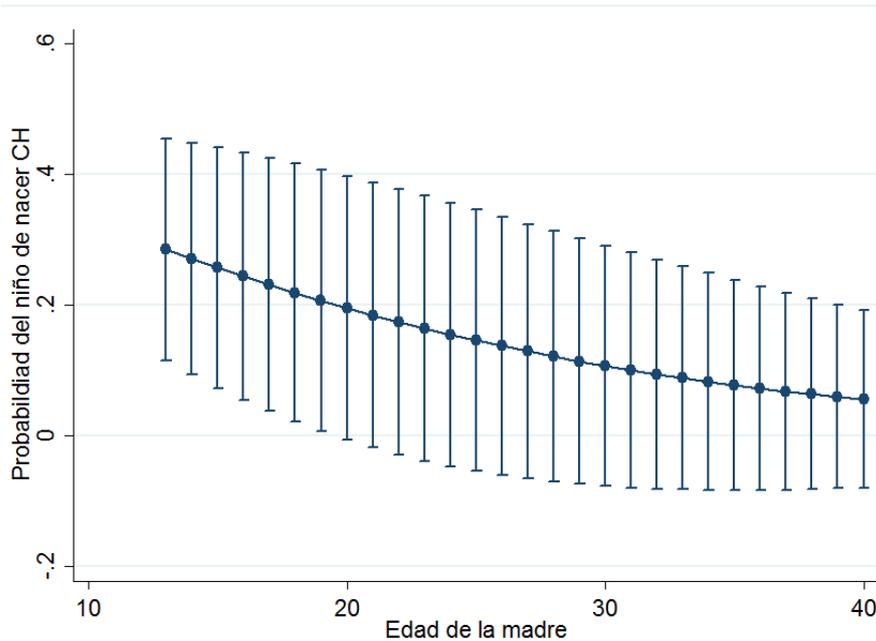
Gráfico 4: Efectos marginales de la variable “Semanas de gestación”



Fuente: Elaboración propia

A partir del Gráfico 4 se observa como disminuye la probabilidad del niño de nacer con hendidura orofacial a medida que aumentan las semanas de gestación. Asimismo, se constata que esta probabilidad se mantiene estable desde la semana 27 en adelante.

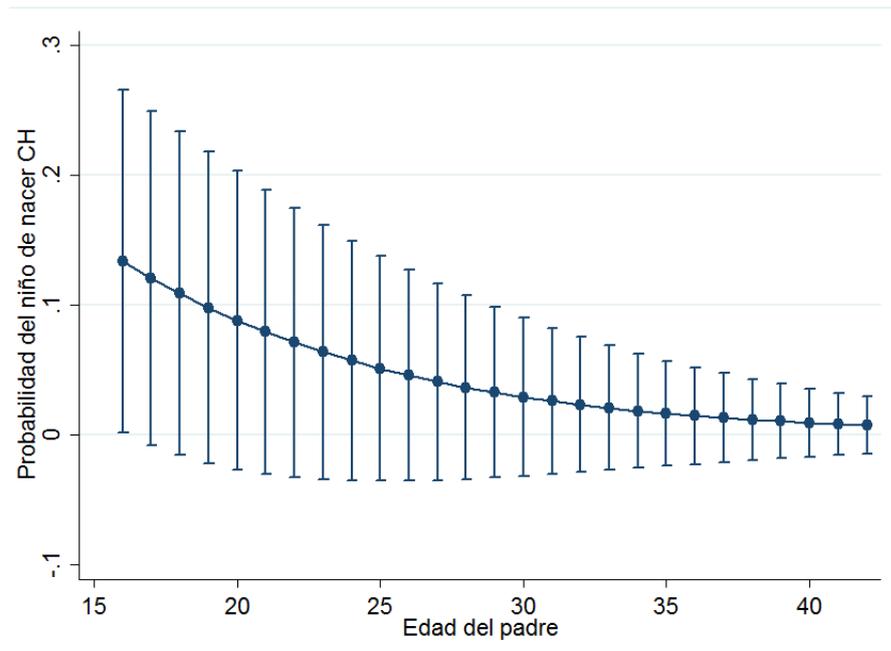
Gráfico 5: Efectos marginales de la variable “Edad de la madre”



Fuente: Elaboración propia

El Gráfico 5 muestra como se asocia la edad de la madre a la probabilidad de que el niño nazca con hendidura orofacial, en este sentido, se observa que a mayor edad de la madre esta probabilidad disminuye.

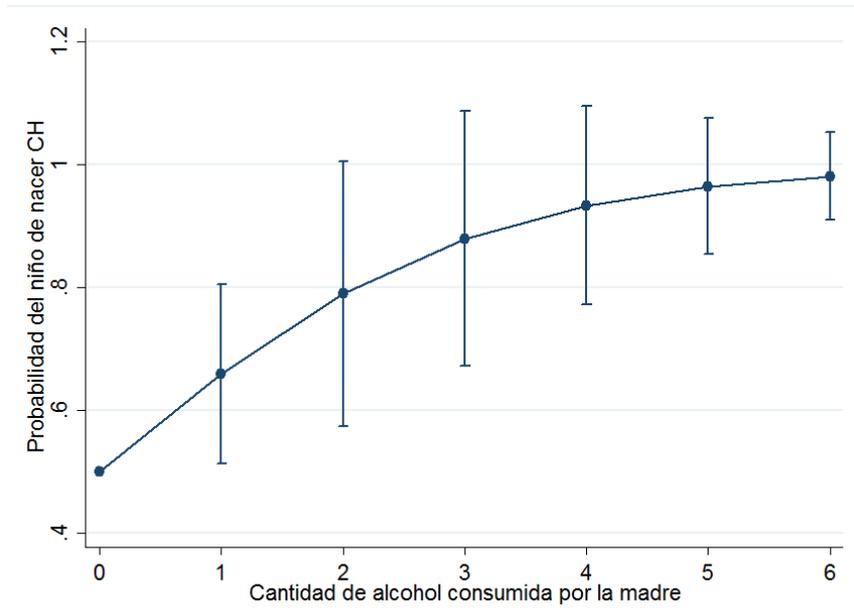
Gráfico 6: Efectos marginales de la variable “Edad del padre”



Fuente: Elaboración propia

El Gráfico 6 presenta resultados similares; a medida que aumenta la edad del padre la probabilidad de que el niño nazca con hendidura orofacial disminuye. Los efectos marginales de estas variables sociodemográficas abren una arista interesante para futuras investigaciones.

Gráfico 7: Efectos marginales de la variable “Cantidad de alcohol consumido por la madre”



Fuente: Elaboración propia

A partir del Gráfico 7 es posible observar como aumenta la probabilidad de que el niño nazca con hendidura orofacial a medida que aumenta la cantidad de alcohol consumido por la madre durante el primer trimestre de embarazo. Al respecto, se constata que las primeras unidades adicionales de alcohol aumentan esta probabilidad en aproximadamente un 10%, sin embargo, a partir de la cuarta unidad este aumento se vuelve marginal.

3.3 Análisis multivariado

A partir de los datos obtenidos se estimaron diferentes modelos de regresión logística condicional para explorar los factores asociados a la posibilidad de nacer con hendidura orofacial. Se decidió explorar la asociación de distintos grupos de variables con la variable dependiente, específicamente aquellas relacionadas con la salud prenatal y los factores de riesgo y sociodemográficos de los padres²¹. Las variables incorporadas a los modelos fueron seleccionadas a partir de los resultados de las pruebas de independencia y el análisis bivariado, donde se trabajó con aquellas variables que cumplieron con la prueba y se mostraron asociadas al menos a un 95% de confianza.

En el Cuadro 14 se da cuenta de tres de los modelos ajustados: el modelo I incorpora las variables prenatales que se asocian a la posibilidad de que el niño presente o no hendidura orofacial, el modelo II contiene una variable ambiental de riesgo, y el modelo III incluye tanto las variables prenatales como ambientales. Los tres modelos son controlados por las edades de los padres entrevistados.

Cuadro 14: Modelos ajustados

Variables consideradas por nivel de análisis		Modelo I			Modelo II			Modelo III		
		RM	IC 95%		RM	IC 95%		RM	IC 95%	
Factores de salud prenatales	Semanas de gestación	0.809	0.618	1.058	-	-	-	0.775	0.563	1.066
	Visitas prenatales	0.051** *	0.006	0.395	-	-	-	0.037** *	0.003	0.362
	Antecedentes familiares	4.488*	0.989	20.356	-	-	-	6.939**	1.042	46.186
Factores ambientales de riesgo	Cantidad de alcohol consumida por la madre	-	-	-	1.828*	0.892	3.744	3.478*	0.906	13.354
Ajuste del modelo	Número de observaciones	126			126			126		
	Prueba de razón de verosimilitud (p valor). M3 vs M1	0.009								
	Prueba de razón de verosimilitud (p valor).	0.000								

²¹ Se constató que las variables independientes seleccionadas para los modelos no presentarán una alta correlación entre sí. Ver cuadro A1 en Anexos.

	M3 vs M2			
	Criterio de Información de Bayes (BIC)	63.315	81.572	61.347
	Criterio de Información de Akaike (AIC)	49.134	73.063	44.329

* p<0.1 ** p<0.05 *** p<0.01

† Controlando por las variables sociodemográficas “Edad de la madre” y “Edad del padre”.

Fuente: Elaboración propia

En los modelos de regresión logística los parámetros se pueden interpretar en términos de razones de momios, que indican la posibilidad de ocurrencia de un suceso en función del cambio de una unidad en la variable independiente, permitiendo cuantificar el efecto relativo de las distintas covariables sobre la variable dependiente (Escobar, Fernández y Bernardi, 2009).

En el Modelo I se observa que dos de las tres variables consideradas resultaron estadísticamente significativas. Asimismo, del análisis de las razones de momios se desprende que la asistencia a chequeos médicos durante el período de embarazo reduce las posibilidades de que el niño presente hendidura orofacial, y que los padres que presentan antecedentes familiares de hendidura orofacial aumentan estas posibilidades.

En el Modelo II se incorpora la cantidad de alcohol que consume la madre durante el primer trimestre de gestación, que es estadísticamente significativa a un 90% de confianza. La interpretación de los momios nos dice que, si aumenta el consumo de alcohol, aumenta también la posibilidad de que el niño presente hendidura orofacial.

Finalmente, en el Modelo III se incorporan las variables de salud prenatales y la variable medioambiental de riesgo. Al igual que los modelos anteriores, las variables de salud prenatales y medioambientales de riesgo mantuvieron su significancia e interpretación de los momios, sin embargo, la variable “Antecedentes familiares” pasa de un nivel de significancia del 99% a un 95% de confianza.

Al analizar las pruebas de razón de verosimilitud²² se observó que el hecho de incorporar en el Modelo III las variables de salud prenatales y la cantidad de consumo

²² La prueba de razón de verosimilitud (*likelihood ratio test*) permite comparar modelos ajustados mediante el método de máxima verosimilitud, particularmente un modelo con un mayor número de parámetros frente a otro reducido, con el objetivo de contrastar la hipótesis nula de que el segundo

de alcohol por parte de la madre durante el primer trimestre de embarazo, dio como resultado que este modelo adquiriera significancia, lo que resulta consistente con el marco conceptual en el que se basa esta investigación. Por su parte, las pruebas AIC y BIC²³ (Criterio de información de Akaike y criterio de información bayesiano) indican que el Modelo III fue superior al Modelo I y al Modelo II, por lo que es el que se propone como foco de interpretación y análisis de esta investigación.

modelo no aporta a la explicación de la variable dependiente (Oliver, Rosel y Jara, 2000). Así, un valor $p < 0.05$ indica que se rechaza la hipótesis nula y por ende el modelo con menos parámetros resulta mejor.

²³ Pruebas de bondad de ajuste entre el modelo y los datos, que toman en consideración el tamaño de la muestra y el número de parámetros del modelo. Estas pruebas permiten comparar modelos entre sí, buscando aquellos que con la menor cantidad de variables permitan explicar el fenómeno estudiado, por lo que un menor valor del BIC y el AIC indican un mejor modelo (Luke, 2004).

Discusión

En este apartado se discuten los resultados obtenidos a partir de la aplicación de los cuestionarios aplicados, con base en el marco conceptual propuesto para esta investigación. Se analizan los factores asociados a la presencia de la hendidura, con el objetivo de dar respuesta a las hipótesis planteadas. Finalmente, se reflexiona sobre el problema de salud pública y cómo la investigación realizada aporta elementos para comprender este fenómeno.

Las variables se agruparon en cuatro secciones: (i) características sociodemográficas de los padres; (ii) variables prenatales y del parto; (iii) antecedentes familiares y enfermedades preexistentes; (iv) factores de riesgo ambiental.

Con respecto a las características sociodemográficas, se constata que el porcentaje de niños de sexo masculino es mayor que el porcentaje de sexo femenino.

Los resultados para la variable educación de la madre entregan evidencia para no rechazar parte de lo planteado en la primera hipótesis, es decir, que más del 50% llegó a secundaria y, de este porcentaje, la mayoría corresponde a madres que tuvieron un niño con hendidura. Este resultado es congruente con el estudio que reporta que el bajo nivel de educación de la madre parece ser un factor de riesgo para tener un hijo con una hendidura (Hemminki *et al.*, 1981). Por otro lado no existió asociación estadísticamente significativa entre la ocupación, ni que el trabajo que realice sea remunerado o no con la presencia o ausencia de la patología.

En relación con el grado de estudio, la ocupación laboral y la remuneración económica del padre, no existió asociación estadísticamente significativa entre las variables.

Respecto a la edad de los padres se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de casos y el de controles, las madres de niños con hendiduras orofaciales son más jóvenes en comparación con aquellas madres de niños que no la presentan; sin embargo, los resultados de las pruebas de independencia indican que no existe asociación entre estas variables y la posibilidad de que el niño presente la hendidura. Esto es contradictorio referente a los estudios sobre edad materna ya que el metaanálisis realizado encontró que los padres de 40 años de edad o más y las madres de 35 años de edad tenían

más probabilidades de tener un hijo con hendiduras orales que los padres de entre 20 y 29 años de edad (Herkrath *et al.*, 2012).

Los datos obtenidos de las variables prenatales sugieren que el IMC pregestacional de la madre es muy similar en el caso de niños con hendidura orofacial como en aquellos que no la presentan. En relación con las semanas de gestación se observó que existen diferencias estadísticamente significativas y la atención prenatal reduce el riesgo de hendiduras debido a la ingesta de ácido fólico. La evidencia permite no rechazar la segunda hipótesis que refiere que hijos de madres que asisten regularmente a controles médicos durante su embarazo tendrán menores posibilidades de presentar hendiduras orofaciales, tal como se ha demostrado estudios previos donde refieren que la influencia de niveles inadecuados de nutrientes seleccionados que incluyen ácido fólico es otro posible factor de riesgo a considerar (Badovinac R., *et al.*, 2007; Wilcox A., *et al.*, 2007)

En la variable peso del niño es posible observar que, entre aquellos niños que presentan bajo peso al nacer, quienes presentan hendidura doblan en porcentaje quienes no.

A partir del marco conceptual que guía esta investigación, se incorporó la dimensión de antecedentes familiares, los cuáles fueron incluidos en el modelo. La variable fue significativa y en la dirección esperada, indicando que el contar con familiares que hayan presentado hendiduras orofaciales aumenta el porcentaje de niños con esta patología en comparación con aquellos sin antecedentes familiares. Lo anterior permite no rechazar parte de lo planteado en la tercera hipótesis, sin embargo lo referente a enfermedades: hipertensión, diabetes, epilepsia no pudo ser contrastado. De acuerdo a múltiples estudios, hijos de mujeres con diabetes diagnosticada antes del embarazo, tienen un mayor riesgo de presentar labio hendido, con o sin hendidura palatina (Spilson SV., *et al.*, 2001; Hrubec T., *et al.*, 2009, Correa A., *et al.*, 2008).

La hipertensión y la epilepsia han sido implicados como posibles factores de riesgo. Se sugirió que el riesgo de tener hijos con malformaciones es 1.25 veces mayor para las madres epilépticas (Gadoth N., *et al.*, 1987; Friis ML., 1989).

De los factores ambientales, fumar es la exposición más sistemáticamente asociada con las hendiduras orales y se estima que representa hasta el 20% de todos los casos (Mossey *et al.*, 2009)

Se ha demostrado que el consumo de tabaco materno antes y durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de tener un hijo con una hendidura orofacial (Little *et al.*, 2004; Honein *et al.*, 2007; Shi *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2010). Sin embargo, en nuestros datos la mayoría de las madres declara no haber consumido tabaco durante el primer trimestre (88.10%) reportándose un bajo índice general de tabaquismo; por lo tanto no se pudo determinar esta asociación.

Si bien 9 de cada 10 madres en este estudio declararon no haber consumido alcohol antes o durante el primer trimestre del embarazo, dentro del porcentaje que declara haberlo hecho, se observó que quienes consumieron en mayores cantidades tuvieron, en promedio, más niños con hendidura orofacial. A partir de la prueba de hipótesis de diferencia de medias, se observa que esta diferencia es estadísticamente significativa a un 95% de confianza. Estudios previos demuestran que el consumo materno de alcohol, es un antagonista del folato y se ha asociado de manera inconsistente con el riesgo de fisuras orales (Shaw y Lammer, 1999; Bille *et al.*, 2007; Romitti *et al.*, 2007) lo cual, no es concordante con el estudio realizado.

Es posible observar que un porcentaje muy bajo de madres declara haber consumido drogas y, entre quienes declaran haberlo hecho, todas tuvieron un niño con hendidura orofacial; sin embargo la asociación entre esta variable y la presencia/ausencia de hendiduras orales no es estadísticamente significativa; por lo que se debe tomar en cuenta que la cantidad de madres que consumieron algún tipo de droga es muy pequeño, lo cual puede afectar la validez de los resultados obtenidos.

Los efectos marginales de estas variables sociodemográficas abren una arista interesante para futuras investigaciones. Según datos de la OMS, 16 millones de adolescentes de 15 a 19 años y aproximadamente 1 millón de niñas menores de 15 años dan a luz cada año, la mayoría en países de ingresos bajos y medianos.

La procreación prematura aumenta el riesgo tanto para las madres como para los recién nacidos. Además, los recién nacidos de madres adolescentes tienen una mayor probabilidad de registrar peso bajo al nacer, con el consiguiente riesgo de efectos a largo plazo. (OMS adolescent-pregnancy).

Este estudio presenta limitaciones y fortalezas notables. Podemos estar sujetos a sesgos de selección y memoria. No se observaron diferencias apreciables al limitar los casos y los controles a la misma fecha de nacimiento; aunque el sesgo de selección potencial no se puede descartar por completo. Se decidió una edad de cero a 24 meses de los participantes en el estudio para tratar de minimizar el sesgo de memoria; sin embargo observamos que este sesgo era menor en los padres de los niños con hendiduras y mayor en los padres de niños sin hendiduras, ya que en ellos era más difícil recordar datos específicos. Sin embargo, no existe investigación en estas poblaciones para evaluar este problema potencial y se necesitan estudios futuros para confirmar nuestros resultados.

Conclusiones

A menor edad de los padres se observa que aumenta la probabilidad de que el niño nazca con hendiduras orofaciales. Los niños que presentan hendiduras orofaciales tienen 17% más probabilidad de haber tenido madres de menor edad al momento del embarazo en comparación a los niños sin hendiduras orofaciales (OR=0.93, p=0.03).

Los niños que presentan hendiduras orofaciales tienen 11% más probabilidad de haber tenido padres de menor edad durante su gestación en comparación a los niños sin hendiduras orofaciales (OR=0.89, p=0.001).

Los niños con hendiduras tuvieron un menor número de semanas de gestación.

La atención prenatal reduce el riesgo de presentar hendiduras debido a la ingesta de ácido fólico. Es 97% menos probable que las madres de niños con hendiduras orofaciales tengan control prenatal. (OR=0.029, p=0.001)

Los resultados de los antecedentes familiares muestran que es 6.3 veces más probable que los niños con hendiduras orofaciales tengan un familiar con esta condición. (OR=6.33, p=0.003)

No se observaron diferencias para la presencia de hipertensión, diabetes o epilepsia.

Tanto el consumo de tabaco como el de drogas no se encontraron relacionados con la presencia de hendiduras orofaciales (p>0.05).

El consumo de alcohol se encontró relacionado con la presencia de hendiduras orofaciales, donde se observa que los niños con hendiduras orofaciales tienen 9 veces más probabilidades de que sus madres consumieran bebidas alcohólicas durante el embarazo en comparación con los niños sin hendiduras orofaciales (OR=9, p=0.03)

De los resultados, tanto cuantitativos como cualitativos, se reconoce que el mayor desafío es a nivel social, lo que representa un reto a largo plazo.

Bibliografía

Abbott MA, Cleft Lip and Palate. *Pediatr Rev* 2014; 35(5):177-81

Badovinac R, Werler M, Williams P, et al. Folic acid containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: A meta-analysis. *Birth Defects research A* 2007;79: 8-15

Bell J, Raynes-Greenow C, Turner R, et al. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2014; 28:322-332

Bille C, Olsen J, Vach W, et al. Oral clefts and life style factors- a case cohort study base don prospective Danish data. *European Journal of Epidemiology* 2007; 22:173-181

Correa A, Gilboa S, Bresser L, et al. Diabetes mellitus and birth defects . *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 237

Dixon M, Marazita M, Beaty T, et al. Cleft lip and Palate: synthesizing genetic and enviromental influences. *Nat Rev Genet* 2011; 12(3):167-178

Escobar, M, Fernández, E. y Bernardi, F., 2009. Análisis de datos con Stata. Colección Cuadernos Metodológicos Num. 45. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas.

Estadísticas de pobreza en Guanajuato - Coneval disponible en: <https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Guanajuato/Paginas/principal.aspx>

Figuroa N, Meraz H, Navarro M, et al, . Evaluación de losmfacytores de riesgo maternos y ambientales asociados a labio y paladar hendidos durante el primer trimestre de embarazo. *Revista mexicana de Cirugia Bucal y Maxilofacial* 2016; 12 (3):93-98

Friis ML. Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: genetic and enviromental etiologic factors. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 433-459

García E, Arévalo F, Aguilar H., Panorama epidemiológico de labio y paladar hendido en México, *Cirugía Plástica* 2017; 27 (1): 10-15

Godoth N, Millo Y, Taube E, et al. Epilepsy among parents of children whit cleft lip and palate. *Brain Dev* 1987; 9: 296-9

González G, Prado C, Guía de la Fisuras Labiopalatinas. Una patología crónica 2011

Gonzalez-Osorio CA, Medina-Solis CE, Pontigo-Loyola AP, Casanova-Rosado JF, Escoffie-Ramirez M, Corona-Tabares MG, et al. [Ecologic study in Mexico (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, socioeconomic and pollution factors]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):377-87

Gundlach KKH, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34(suppl 2):1-2.

Härdle, W. y Simar, L. 2007. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. Berlin: Springer.

Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I, Luoma K. Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1981, 35, 5-10.

Herkrath A, Herkrath f, et al. Parenteral age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *Journal of Dentistry* 40, 2012, 3-14.

Honein M, Rasmussen S, Reefhius J, Romitti P. Maternal smoking and enviromental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2007;18:226-233

Hosmer, D. y Lemeshow, S., 2000. *Applied Logistic Regression*, second edition. New York: John Wiley & Sons, INC.

Hrubec T, Toops K, Holladay S: Modulation of Diabetes- induced Palate defects by maternal immune stimulation. *Anatomical Record* 2009; 292:271-276

INEGI. Sistema de Cuentas Nacionales de México. Participación por actividad económica, en valores corrientes, 2016)

International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Synopsis of Contributing Monitoring Systems. Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas, México. Annual Report 2013; 138-43.

Kaiser, H., 1960. The application of electronic computers to factor analysis. *Educational and Psychological Measurement*, 20, pp.141-151.

Li Z, LiuJ, Ye R, et al. Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or whitout cleft palate. *Epidemiology* 2010; 21: 240-242

Little J, Cardy A. Smoking and Orofacial clefts: A United Kingdom- Based case control study. *Cleft palate-craniofacial Journal* 2004;41:381-386

Luke, D., 2004. *Multilevel Modeling*. California: Sage Publications.

Melo, B. y Weber, S., 1992. *Revista Colombiana de Estadística*, 13 (25-26), pp. 13-32,

Menard, S., 2002. *Applied Logistic Regression Analysis*, second edition. California: Sage Publications.

Mossey P, Little J, Munger G, Dixon M, Shaw W, Cleft lip and Palate. Lancet 2009; 374: 1773-85.

Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Valdés-Hernández J, Reyes-Pablo AE. Prevalencia de labio hendido con o sin paladar hendido en recién nacidos vivos. México, 2008-2014. Rev Mex Pediatr 2017; 84(3):101-110.

Neonatología - Academia Nacional de Medicina de México. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L4_edited.pdf

Notificación Semanal de Casos Nuevos [SUIVE] - Servicios de Salud ...

Oliver, J., Rosel, J. y Jara, P., 2000. Modelos de regresión multinivel: aplicación en psicología escolar. Revista Psicothema, 12 (3), pp.487-494.

OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.

Pallarés, J. 2016. Regresión logística condicional En: La metodología cuantitativa aplicada al estudio de la reincidencia en menores infractores. Tesis doctoral Universidad Jaume [pdf]. Disponible en:

https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/432779/2016_Tesis_Pallares%20Mestre_Jacinto.pdf?sequence=1 [Consultado el 01 de octubre de 2018].

Pértegas Díaz S^[1], Pita Fernández S., Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo; 2002: 9. 148-150

Romitti P, Sun L, Honein M, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. American Journal Epidemiology 2007;166: 775-785

Rossell-Perry P, New Cleft Lip and Palate Classification of severity from Outreach Surgical Center. Acta Med Per 2006;2

Secretaría de Salud, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de los defectos del tubo neural. México; 2005.

Shaw G, Lammer E. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. The Journal of Pediatrics 1999; 134:298-303

Shi M, Wehby G, Murray J. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. Birth Defects Research 2008;84:16-29

Spilson SV, Kim H, Chung K, Asociation between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. Ann Plast Surg 2001; 47(5): 477-81

UNAM, 2015. Boletín UNAM-DGCS-126 [en línea]. Disponible en: <http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2015_126.html> [Consultado el 03 de octubre de 2018].

WangK, Heike C, Clarkson M, et al. Evaluation and Integration of Disparate Classification Systems for clefts of the lip. Craniofacial Biology 2014; 5: 163

Watkins S, Meyer R, Straus R, et al. Classification Epidemiology and Genetics of Orofacial Clefts. Clin Plastic Sur 2014; 41:149-163

Wilcox A, Lie R, Solvoll K, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case control study. BMJ 2007

World Health Organization, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities from the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Ginebra: World Health Organization; 2015.

Wyszynski D, Duffy D, Beaty T. Maternal cigarette smoking and oral clefts: A meta-analysis. Cleft Palate-craniofacial Journal 1997; 34.

SISTEMAS DE VIGILANCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL MUNDO

ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas).

ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)

EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) .

ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas).

RECUMAC (Registro Cubano de Malformaciones Congénitas).

RYVEMCE (Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas).

Anexos

Anexo 1



Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León

Conforme a la NOM-168-SSA1-1998

y a la NOM-013-SSA2-2006

Carta de consentimiento informado para participar en el Estudio:

Factores socioambientales asociados a hendiduras orofaciales en niños de 0 a 24 meses de edad: estudio de casos y controles

Investigador principal: CDEO Ana Cisneros

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

La Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León (ENES, Unidad León) le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo determinar los niveles de asociación entre los factores prenatales/ socioambientales con la presencia de hendiduras orofaciales en niños de 0 a a 24 meses de edad del estado de Guanajuato.

La duración del estudio es de dos años.

El número aproximado de participantes será de 120 pacientes.

Usted fue invitado al estudio debido a que es padre de niños de cero a 24 meses de edad de sexo femenino y/o masculino del estado de Guanajuato que presenten hendiduras orofaciales no sindrómicos y asiste a la clínica de la ENES, Unidad León, o es padre con hijos de cero a 24 meses de edad de sexo femenino y/o masculino del estado de Guanajuato sin evidencia clínica ni

diagnóstico de hendiduras orofaciales, de las mismas comunidades o municipios donde nacieron los niños que si presentan hendiduras orofaciales.

Su participación en el estudio consiste en responder un cuestionario aplicado, donde se le preguntará información acerca del embarazo y algunos otros factores como consumos de algunas sustancias antes y durante ese periodo.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Este estudio no está diseñado para beneficiarle directamente. Sin embargo, la búsqueda de asociaciones podría abonar en el conocimiento relacionado con esta patología, lo cual permitirá identificar personas en riesgo y diseñar estrategias de salud pública para prevención. Además gracias a su participación altruista, su comunidad se puede beneficiar significativamente al encontrar nuevas formas de atender esta patología.

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. Por ser un sujeto sano, no requiere estudios o acciones terapéuticas adicionales.

Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento. Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si _____.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son _____.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en La escuela Nacional De Estudios Superiores, Unidad León, y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto _____.

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

ACEPTO

Nombre y firma del tutor

Nombre y firma de un testigo

Anexo 2

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Datos generales	DD	MM	AAAA	Edad
1. ¿Cuál es la fecha de nacimiento del niño?	_ _ _	_ _ _	_ _ _ _ _	_ _ _ Meses ...99 no sabe
2. ¿Cuál es el sexo del niño?	0 Mujer	1 Hombre		_
3. ¿cuál fué el peso del niño al nacer?	_ _ _ _ _ gramos			
4. ¿en que semana nació el niño?	1. RNPT Recién nacido pretérmino: menos de 36 semanas de gestación 2. RNT Recién nacido a término: 37 a 40 semanas de gestación 3. RN pos término: más de 40 semanas de gestación 4. No sabe _ _			
5. ¿Cuál es el nombre del municipio donde vive?	0=Abasolo 1=Celaya 2=Cueramaro 3=Dolores Hidalgo 4=Guanajuato 5=Huanímaro 6= Irapuato 7= Jaral 8=León 9=Romita 10=Salamanca 11=San Diego de la Unión 12=San Francisco del Rincon 13=San Luis de la Paz 14=San Miguel Allende 15=Silao			
6. Diagnóstico integral	0= Labio hendido 1= Paladar hendido 2= Labio y paladar hendido			_ _

7. ¿Alguna persona de la familia del niño tiene hendiduras orofaciales?	0=Papá 1=Mamá 2=Hermanos 3=Abuelos paternos 4=Abuelos maternos 9=No lo sabe	<input type="text"/>
---	--	----------------------

MAMÁ

8. ¿Tomó ácido fólico durante su primer trimestre de embarazo?	<input type="text"/>
--	----------------------

9. ¿Asistió a consultas medicas los tres primeros meses del embarazo?	0= si 1= no <input type="text"/>
---	-------------------------------------

10. ¿Cuál era su peso antes de embarazarse?	<input type="text"/> kilos
---	----------------------------

11. ¿cuál es su estatura?	<input type="text"/> metros
---------------------------	-----------------------------

12. Índice de masa pregestacional	0=Menor a 18.5 desnutrición 1= 18.5 a 24.9 peso normal 2= 25 a 29.9 sobrepeso 3= 30 a 34.9 obesidad grado 1 4= 35 a 39.9 obesidad grado 2 5= 40 a 44.9 obesidad mórbida	<input type="text"/>
-----------------------------------	--	----------------------

MAMÁ Y PAPÁ

13. ¿Cuántos años cumplidos tenía cuando se embarazó del niño?	<input type="text"/> años mamá <input type="text"/> años papá99 no sabe/ no responde
--	---

14. ¿Cuál es su último grado de estudios?	0=Analfabeta 1=Primaria incompleta 2=Primaria completa 3=Secundaria 4=Secundaria incompleta 5= preparatoria o carrera técnica 6=Bachillerato o carrera técnica incompleta 7=licenciatura 9= No sabe/ no responde	<input type="checkbox"/> mamá <input type="checkbox"/> papá
15. ¿a qué se dedica?	0= desempleado 1= hogar 2= obrero 3=empleado 4= jornalero 5= estudiante 6= profesionista 7= oficios 8= chofer 9= comerciante	mamá <input type="checkbox"/> papá <input type="checkbox"/>

Preguntas relacionadas con el consumo de TABACO

Preguntas relacionadas con el consumo de TABACO		
16. ¿Has fumado cigarros alguna vez en tu vida?	0= si 1= no	<input type="checkbox"/> mamá <input type="checkbox"/> papá
17. ¿Durante los primeros tres meses del embarazo fumaste algun cigarro?	0=si 1=no	<input type="checkbox"/>

18. ¿con que frecuencia fumabas durante los 3 primeros meses del embarazo?	0=nunca 1= diario 2= semana 3= mes 4= año 5= no responde	<input type="checkbox"/> mamá <input type="checkbox"/> papá
19.¿cuántos cigarros fumabas al día?		<input type="checkbox"/> mamá <input type="checkbox"/> papá
20.¿Alguna de las personas con las que convives o compartes tu casa fumaban durante tus primeros meses de embarazo?	0=si 1=no	<input type="checkbox"/>
21.¿ Con que frecuencia lo hacían?	0=Nunca 1=Fumaban pero no a diario 2= Fumaban diario	<input type="checkbox"/>
Preguntas sobre el consumo de BEBIDAS ALCOHÓLICAS		
22. En los tres meses previos al embarazo, ¿tomó alguna bebida que contenga alcohol? (cerveza, pulque, vino, brandy, whisky, ron, tequila, coolers, presidencola, etc.)	0= si <input type="checkbox"/> mamá 1= no <input type="checkbox"/> papá	
23. ¿Durante los primeros tres meses del embarazo tomaste alguna bebida alcohólica? (cerveza, pulque, vino, brandy, whisky, ron, tequila, coolers, presidencola, etc.)	0=si 1=no	<input type="checkbox"/> mamá <input type="checkbox"/> papá

<p>24.¿con qué frecuencia tomaba usted cualquier tipo de bebida que contiene alcohol - ya sea vino, cerveza, whisky o cualquier otra bebida?</p>	<p>0=nunca 1= diario 2= semana 3= mes 4= año 5= no responde</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/> mamá <input type="text"/> papá</p>	
<p>25. Cuando toma bebidas alcohólicas como cerveza, destilados, coolers, etc., generalmente, ¿cuántas copas toma usted en cada ocasión?</p>	<p><input type="text"/> copas mamá</p> <p><input type="text"/> copas papá</p>	
<p>Preguntas sobre el consumo de DROGAS</p>		
<p>26. ¿me podría decir si ha tomado, usado, probado?</p> <p>0=si 1=no 99= No sabe/ no responde</p> <p><input type="text"/> mamá</p> <p><input type="text"/> papá</p>	<p>32. ¿Cuál/es?</p> <p>Mamá</p> <p>Papá</p>	<p>33. Principalmente, ¿cómo lo(la) ha usado?</p> <p>0= Inyectada 1= Inhalada 2= Aspirada 3= Fumada 4= Tomada, tragada, comida 5= Untada, frotada 6= No como droga 99= No sabe/ no responde</p> <p><input type="text"/> mamá</p> <p><input type="text"/> papá</p>

Mariguana, hashish. También llamada "mota", "café", "yerba", Cocaína, incluyendo todas las diferentes formas como polvo, pasta base y pasta de coca, también llamada "perico", "nieve", "grapa", "coca", Crack, también llamado "piedra". Alucinógenos: como hongos, peyote, mezcalina, LSD conocido como "trip" o "viaje", PCP, también llamados "ácidos", "champiñones", "aceites. Inhalables: como thiner, PVC, cemento, resistol, pegamento, pintura, gasolina, activo, sprays, llamados "chemos", "memos", "monas", "solventes. Heroína, opio, también llamada "arpón", "ficción", "chiva", "la H", "speed ball. Estimulante tipo anfetamínico, droga de diseño, éxtasis, conocido también como "tachas", MDMA, cristal. Otras drogas como: Ketamina (Special K), GHB, también conocido como éxtasis líquido

Preguntas relacionadas con enfermedades sistémicas		
27. ¿Alguna vez le han dicho que tiene diabetes?	0= si 1= no	<input type="text"/>
28. Durante su embarazo algún medico le dijo que tenía azucar en la sangre?	0= si 1= no	<input type="text"/>
29. ¿Toma algún medicamento actualmente?	0=si 1=no	<input type="text"/>
30. Medicamento	0= glibenclamida 1= insulina 2= metformina 3= prednisona 4= tolbutamida 99= ninguno de los anteriores	<input type="text"/>
31. ¿Alguna vez le han dicho que tiene presión alta?	0= si 1= no	<input type="text"/>

32. ¿Toma algún medicamento actualmente?	0=si 1=no	<input type="text"/>
33. Medicamento	0= amlodipino 1= captopril 2= clortalidona 3= digoxina 4= enalapril 5= felodipino 6= hidralazina 7= isosorbida 8= metoprolol 9= nifedipino 10= trinitrato de glicerilo 99= ninguno de los anteriores	<input type="text"/>
34. ¿Alguna vez ha tenido ataques epilépticos?	0= si 1= no	<input type="text"/>
35. ¿Durante el embarazo?	0=si 1= Si <input type="text"/>	medicamento:

Cuadro1A: Matriz de correlaciones

Fuente: Elaboración propia

	Semanas de gestación	Visitas prenatales	Antecedentes familiares	Cantidad alcohol de la madre
Semanas de gestación	1.000			
Visitas prenatales	0.169	1.000		
Antecedentes familiares	-0.209	-0.138	1.000	
Cantidad alcohol de la madre	0.002	-0.126	-0.009	1.000