



PERFIL DE DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON FISURA OROFACIAL
INGRESADOS AL HOSPITAL DOCTOR GUSTAVO FRICKE DE VIÑA
DEL MAR ENTRE LOS AÑOS 2010 Y 2017

**Trabajo de investigación
Requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista**

Autores

Estudiantes: Bravo, S; Cancino S. Carvalho J.

Docente Guía: Dr. Ignacio Olivares U.

Docente Colaborador: Dr. Juan Mangili G.

Valparaíso - Chile
2018

Para Fernando y Paulina; por ser afortunado de tener su apoyo y amor incondicional de padres durante este trayecto de largos años, esta victoria es para ustedes, deseo que sean felices y busquen la plenitud que merecen en todo su sentido.

A mi familia; Fernando, Martín, Isabel que contuvieron mi cansancio y agotamiento en los días difíciles, y quienes en momentos me animaron a continuar alentándome al llegar a este punto.

A mis amigos del colegio y de los cerros de Valparaíso; que me vieron dudar, crecer y colaboraron directa e indirectamente para cumplir esta meta, sé que llegaré para todos el fin de esta etapa y su merecida celebración.

Para Javier y Sebastián, mis compañeros y amigos de proyecto, esto que vimos lejano e imposible es fruto de los años de esfuerzo que hoy se concreta y celebramos.

Para Danilo; un verdadero amigo, pilar de los buenos y malos momentos transcurridos en subida Carvallo, tu energía y convivencia me mostro que podía ser real la amistad en este lugar y continuar al salir de ella.

Y para Francisca; por ser la coincidencia más bella de esta carrera, poder compartir con tu espíritu, apoyo, cariño y risa ha sido el culmine perfecto. No dudo de que tus sueños y alegrías germinaran de las formas más inesperadas, el tiempo y lugar suele dar las mejores sorpresas.

Sebastián Bravo C.

A mis padres Rodrigo y Tatiana, por darme la oportunidad de poder cumplir mis sueños, por su amor incondicional y apoyo en todo este proceso.

A mis hermanos Felipe y Lorena, por su compañía, por ayudarme y enseñarme a ser una mejor persona.

A Fernanda, por su paciencia, por ser pilar fundamental en mi vida y por siempre confiar en mí.

A mis compañeros y amigos Sebastián y Javier, por ser parte de este equipo, nos embarcamos juntos en este proyecto y este es nuestro resultado.

Y a mis amigos Pablo, Fernando, Davor, Mariana y Rosario con quienes mantuvimos amistad durante años y hoy celebramos!

Sebastián Cancino

ÍNDICE

	N° Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	9
2.2 GENERALIDADES.....	10
2.3 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS BÁSICOS.....	11
2.4 GENERALIDADES DEL DESARROLLO BUCOMAXILOFACIAL.....	12
2.4.1 Formación de los arcos faríngeos.....	13
2.4.2 Formación de la nariz y fosas nasales.....	14
2.4.3 Formación del macizo facial.....	15
2.4.4 Formación de la cavidad bucal.....	16
2.4.5 Formación del paladar.....	17
2.5 ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO.....	18
2.6 ETIOLOGÍA.....	19
2.6.1 Factores ambientales.....	20
2.6.2 Factores genéticos.....	21
2.7 CLASIFICACIÓN DE LAS FISURAS OROFACIALES.....	22
2.7.1 Clasificación anatómica.....	22
2.7.1 Según severidad.....	24
2.8 EPIDEMIOLOGÍA.....	27
2.8.1 Datos generales.....	27
2.8.2 Datos mundiales.....	27
2.8.3 Chile y Latinoamérica.....	28
2.8.4 Prevalencia según tipo de fisura.....	30
2.8.5 Otros aspectos.....	30
2.8.6 Fisuras orofaciales asociadas a otras anomalías.....	31
2.9 FISURAS OROFACIALES SINDRÓMICAS.....	32
2.9.1 Síndrome monogénico.....	34
2.9.2 Síndrome cromosómico.....	36
2.9.3 Secuencia.....	37

2.9.4 Asociación.....	37
2.10 FISURAS OROFACIALES COMO PATOLOGIA GES.....	37
2.11 SERVICIO DE FISURADOS HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE.....	39
3. OBJETIVOS.....	40
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
4. MATERIALES Y MÉTODO.....	40
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	40
4.2 UNIVERSO.....	41
4.3 MUESTRA.....	41
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	41
4.5 VARIABLES.....	42
4.5.1 Sexo.....	42
4.5.2 Año de nacimiento.....	42
4.5.3 Síndrome asociado.....	42
4.4.4 Región de procedencia.....	43
4.4.5 Ciudad de procedencia.....	43
4.4.6 Edad de los padres.....	43
4.4.7 Tipo de fisura orofacial.....	44
4.4.8 Año de ingreso al hospital.....	44
4.4 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	44
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	44
5. RESULTADOS.....	46
5.1 RELACIÓN CON SÍNDROMES.....	47
5.2 RELACION CON SEXO.....	48
5.3 RELACIÓN CON LA REGIÓN DE PROCEDENCIA.....	49
5.4 RELACIÓN CON EL SEXO Y LA REGIÓN DE PROCEDENCIA.....	51
5.5 RELACIÓN CON LA EDAD DEL PADRE.....	52
5.6 RELACIÓN CON LA EDAD DE LA MADRE.....	54
5.7 RELACIÓN CON LA DIFERENCIA DE EDAD DE LOS PADRES.....	55

5.8 AÑO DE NACIMIENTO.....	57
5.9 ANÁLISIS DE LA CIUDAD DE PROCEDENCIA.....	58
6. DISCUSIÓN.....	59
7. CONCLUSIONES.....	61
8. LIMITACIONES.....	62
9. SUGERENCIAS.....	62
11. BIBLIOGRAFÍA.....	64

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo morfogénico de la cara y el paladar son procesos complejos que frecuentemente pueden sufrir alteraciones, dando como resultado malformaciones que se evidencian clínicamente en el momento del parto (1). Las fisuras orofaciales (FO) son una de las malformaciones craneofaciales congénitas más frecuentes (2) producidas por una alteración en la fusión de los tejidos que darán origen al labio superior y paladar durante el desarrollo embrionario (1). Según la Guía Clínica AUGÉ Fisura Labiopalatina (GCF) del año 2015 (3), se estima que su frecuencia mundial es de 1 cada 700 nacidos vivos (4) y en la población chilena está considerada actualmente dentro de las prestaciones que entregan las Garantías Explícitas en Salud (GES) desde el año 2005. Es por tanto, y según el Ministerio de Salud (MINSAL), un beneficio al que todo menor de 15 años con fisura orofacial tiene acceso (5).

La red GES que se encarga del diagnóstico y tratamiento del problema de salud N°13 está conformado por varios centros hospitalarios a lo largo del país, siendo el centro de referencia para la cuarta y quinta región el Hospital Dr. Gustavo Fricke (HDGF), ubicado en Viña del Mar, que a su vez es el hospital de mayor complejidad de la red del Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota (SSVQ).

La Unidad de Fisurados del Hospital Dr. Gustavo Fricke (UFHDGF) se caracteriza por abordar las problemáticas relativas a esta patología, teniendo un ingreso considerable de pacientes cada año, realizándose el tratamiento de estos casos de manera interdisciplinaria. Ello implica, que los recursos dentro del hospital por ser de carácter público y por ende limitados, deben ser administrados de forma estratégica. Por otro lado, existen además normativas y políticas de transparencia que son necesarias tanto para los mismos trabajadores como para los pacientes, por lo que se debe considerar que para una eficiencia y estándar ideal de servicio, se requiere un constante análisis estadístico y epidemiológico de los pacientes ingresados en las distintas unidades de atención (6).

Según el Dr. Juan Mangili Godoy, cirujano dentista, cirujano maxilofacial y jefe de la UFHDGF desde el año 1998, ha indicado que dentro de la sistemática y mecanismo usado para el ingreso de los pacientes se cuenta con una ficha clínica

simple, la cual contiene información respecto al diagnóstico de fisura, síndromes asociados, año de ingreso, procedencia, fecha de nacimiento y edad de los padres. Si bien el servicio cuenta con una base de datos donde se encuentra tabulada de manera anónima la información de estas fichas, existe actualmente una carencia en cuanto a un agrupamiento estadístico para su uso en el área de análisis epidemiológico y perfil de distribución de las características de los pacientes fisurados.

Otros centros de referencia nacionales para las FO ya han avanzado en cuanto a desarrollar e implementar un seguimiento de estos perfiles de distribución, obteniendo resultados beneficiosos en términos de eficacia y alcance de los servicios (2,7,8). En base a estas experiencias, los objetivos del presente proyecto de investigación responderán a una necesidad de la UFHDGF, utilizando la información obtenida para una optimización en áreas como la intercepción y/u orientación genética y recursos económicos, humanos y administrativos. Cabe considerar que estimaciones como la prevalencia son un componente fundamental para establecer potenciales factores de riesgo y medidas preventivas, así también como para identificar eficacia de las intervenciones realizadas (9).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, en su décima revisión (CIE-10) (10), describe como malformaciones congénitas de la región estomatognática al siguiente grupo de patologías: *fisura del paladar* (incluye fisura del paladar duro, del paladar blando, del paladar duro y blando y fisura de la úvula); *labio leporino* (incluye labio leporino unilateral, bilateral y de línea media); y *fisura del paladar con labio leporino*, que contempla manifestaciones combinadas de las anteriores.

Mossey(4), por su parte, diferencia la *fisura labial* (FL), la *fisura labiopalatina* (FLP) y la *fisura palatina* (FP), agrupándolas bajo la denominación de FO (Fig. 1), desórdenes de etiología multifactorial donde se ven involucrados factores genéticos y ambientales (11). Al mismo tiempo, Mossey, destaca que en la literatura las FO son generalmente divididas en dos grupos: FP y fisura labial con o sin fisura del paladar (FL±P). Para efectos de este trabajo de investigación, se distinguirá oportunamente entre FL, FP y FLP, misma distinción que hace el MINSAL en su GCF del año 2015 (3), sin embargo, la denominación FL±P será utilizada cuando la literatura no haga una diferenciación entre FLP y FP.

Un subgrupo de la FP caracterizado por úvula bífida, translucidez en la línea media y una muesca en la región posterior del paladar duro, es denominado como fisura submucosa (FSM) (12).

Las FO se encuentran entre los desórdenes congénitos más comunes en el mundo (9) y se pueden manifestar de forma aislada (única alteración presentada en el paciente), asociadas junto a otras anomalías o formando parte de un síndrome. Cualquiera sea el caso, los pacientes fisurados suelen ver alteraciones en la integridad del labio y/o paladar, pudiendo también verse comprometida la nariz y a las fosas nasales (13).

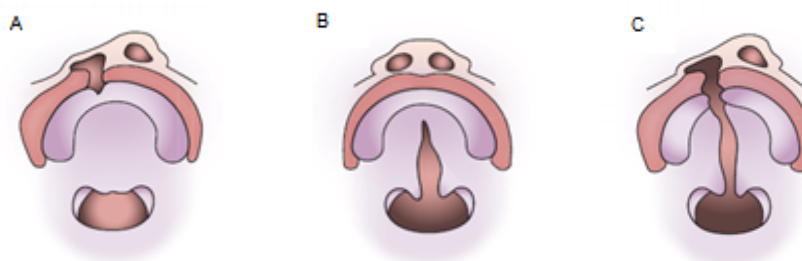


Figura 1: A) Fisura labial (FL). B) Fisura Palatina (FP). C) Fisura Labiopalatina (FLP) (4).

No solamente genera un problema de salud propiamente tal, sino que involucra problemas sociales, psicológicos, vinculares y económicos, entre otros (13). No resulta extraño entonces pensar en la amplia orientación multidisciplinaria que abarca el tratamiento de niños nacidos con este defecto, puesto que en estos pacientes se expresan alteraciones estéticas, dentales, de desarrollo maxilar (debido principalmente a las intervenciones quirúrgicas), del lenguaje (caracterizado por una hipernasalidad) y problemas en la deglución, comprendiendo áreas de la salud tan variadas como enfermería, cirugía plástica y maxilofacial, otorrinolaringología, fonoaudiología, consejería, genética, cardiología, kinesiología, trabajo social, psicología y odontología (4,14,15).

2.2 GENERALIDADES

El desarrollo embriológico en los seres vivos involucra un crecimiento y fusión coordinada a través de múltiples procesos que darán en su conjunto a la formación completa del individuo, pudiendo así relacionar las distintas estructuras que lo componen de manera anatómica y funcional.

Las alteraciones que pudieran ocurrir durante estas etapas tienen como consecuencia directa la generación de anomalías estructurales y funcionales, como por ejemplo, problemas en la fusión y formación a nivel de la cavidad oral y nasal.

En Chile existe una alta tasa de pacientes con FO, siendo consideradas como una preocupación y prioridad de salud pública frente a la cual se han tomado medidas

como incluirlas en el GES, por ello se han destinado recursos económicos y humanos para otorgar un diagnóstico y tratamiento a las necesidades de estos pacientes.

Se debe tener en cuenta para una cabal comprensión de las FO los aspectos más relevantes en torno a esta patología desde la base de conocimientos sobre el desarrollo embrionario.

2.3 ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS BÁSICOS

La embriología es la rama que se orienta al estudio de las primeras fases de desarrollo del individuo y que abarca en sentido amplio el periodo desde la fecundación hasta el nacimiento, a esta etapa se le denomina etapa prenatal y consta de dos periodos:

- Periodo Embrionario: Desde la formación del cigoto hasta la octava semana del desarrollo. Implica morfogénesis, histogénesis y comienzo de la organogénesis.
- Periodo Fetal: Desde la novena semana hasta el momento del nacimiento. Continúa el desarrollo de aparatos y sistemas sumado a la diferenciación de tejidos, sin embargo, prima el crecimiento.

Hay que destacar que el desarrollo y crecimiento será un proceso que se verá apreciado en el periodo postnatal hasta que el individuo alcance la edad adulta (16).

Durante el crecimiento y vida de cada ser humano ocurren procesos de desarrollo y mantenimiento a nivel celular, tejidos y órganos, siendo importante destacar los siguientes conceptos (1):

A nivel celular

Ocurren 4 mecanismos que funcionan de forma independiente, pero influyendo sobre los otros para cumplir con la programación del desarrollo:

- Proliferación celular: implica multiplicación celular por mitosis a partir de una célula progenitora.
- Diferenciación: proceso de expresión de una célula indiferenciada a una con características más especializadas estructural y funcionalmente.
- Migración: desplazamiento de células aisladas o grupos mediante movimientos propios.
- Apoptosis: Procesos bioquímicos que inducen una muerte celular programada.

A nivel tisular y órganos

Ocurren 3 mecanismos de desarrollo embriológico y que al igual como ocurre a nivel celular, funcionan de forma muy estrecha, estos son:

- Inducción: proceso en que un tejido promueve la diferenciación de otro tejido adyacente o cercano.
- Morfogénesis: es un concepto que se relaciona con el desarrollo fenotípico del tejido mediante el conjunto de los mecanismos celulares mencionados anteriormente.
- Involución: es la desaparición de tejidos y órganos, principalmente mediante el mecanismo de apoptosis al cumplir su funcionalidad, dando paso a otros.

2.4 GENERALIDADES DEL DESARROLLO BUCOMAXILOFACIAL

En el desarrollo y la formación de la región maxilofacial se distinguen dos regiones (16):

- Región neurocraneana: dará origen a la formación de estructuras óseas, sistema nervioso cefálico, ojos, oídos y segmento nervioso de los órganos olfatorios.
- Región visceral: dará origen a la formación de los segmentos iniciales del sistema digestivo y respiratorio, además de otras estructuras derivadas de los arcos faríngeos o branquiales (AF).

2.4.1 Formación de los Arcos Faríngeos

Como parte de la región visceral, estos elementos darán origen a distintas estructuras de la región maxilofacial, teniendo su origen con el desarrollo de la faringe embrionaria quien en conjunto con la cavidad oral primitiva – denominada estomodeo – se corresponden con la porción más anterior del intestino cefálico (1,16) (Fig. 2).

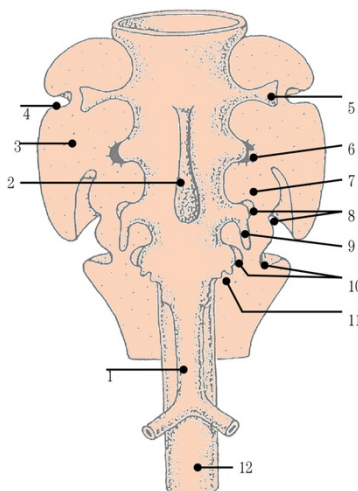


Figura 2: Corte frontal de los derivados de los arcos faríngeos y estructuras relacionadas: 1) Esbozo laringotraqueal. 2) Conducto Tirogloso. 3) Mesodermo branquial. 4) Primer surco branquial. 5) Trompa de Eustaquio y caja del tímpano. 6) Amígdala palatina. 7) y 8) Paratiroides inferior. 9) Timo. 10) Paratiroides superior. 11) Cuerpo ultimobranquial (16).

Llegada la cuarta semana, de las paredes laterales y piso de la faringe, se desarrollan los AF como consecuencia de la proliferación del mesénquima, los cuales están compuestos histológicamente por un núcleo mesenquimatoso que contendrá componentes cartilaginosos, sanguíneos, nerviosos e incluyendo células ectomesenquimales derivadas de la cresta neural. Los AF están delimitados periféricamente por un ectoderma y endoderma, teniendo estos últimos importancia en el desarrollo de las bolsas y surcos faríngeos.

Se describen cinco AF en la especie humana, los cuales, están separados por hendiduras faríngeas. El AF I y II son los primeros en aparecer y desarrollarse.

Gran importancia para el área odontológica adquiere el primer AF, ya que de él se originan los procesos maxilares y mandibulares que contribuirán a la formación del maxilar superior e inferior (16) (Fig. 3 y 4).

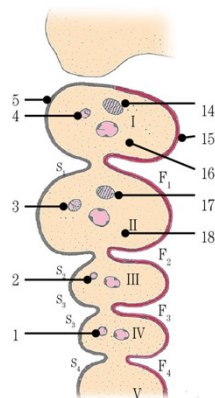


Figura 3: Corte frontal de un embrión de 5 semanas dando una perspectiva de los contenidos de los arcos faríngeos: 1) X par. 2) IX par. 3) VII par. 4) V par. 5) Ectodermo. 14) Cartílago de Meckel. 15) Endodermo. 16) Mesénquima. 17) Cartílago de Reichert. 18) Arco aórtico. (16).

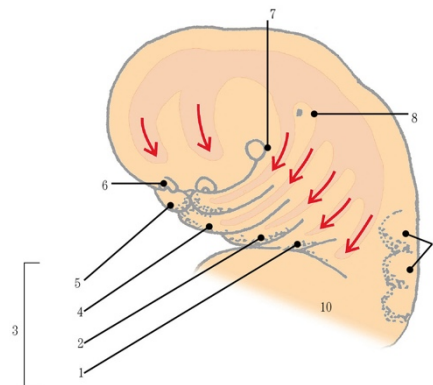


Figura 4: Vista de un embrión de 25 días, se aprecia la direccionalidad de migración de las células de las crestas neurales en las regiones cefálicas y cervical: 1) IV arco faríngeo. 2) III arco faríngeo. 3) Arcos faríngeos. 4) II arco faríngeo. 5) I arco faríngeo. 6) Placoda olfatoria. 7) Placoda óptica. 8) Placoda ótica. 9) Somitos. 10) Corazón. (16).

2.4.2 Formación de la nariz y fosas nasales

Finalizando la cuarta semana, siendo ya visibles los AF, aparecen las placodas nasales u olfatorias en el proceso frontal como dos engrosamientos en forma de placa. Durante la quinta semana las placodas nasales se invaginan para formar las fosas nasales, posteriormente se reconocerán los bordes de estas fosas como procesos nasales laterales y medios. Los procesos nasales medios, se corresponden con el borde interno de las fosas nasales, se unen entre sí continuándose con el proceso frontal para conformar el proceso frontonasal, el que posteriormente dará origen a la frente, dorso y punta de la nariz. Por otro lado, los procesos nasales laterales se fusionarán con el proceso maxilar para dar origen al ala de la nariz (16) (Fig. 5 e Imagen 1).

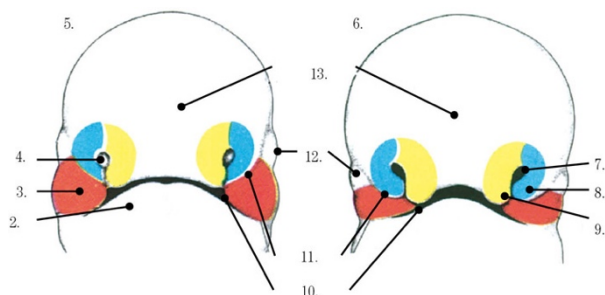


Figura 5: Vista frontal donde se aprecian la formación de las placodas nasales. Embrión a las cinco semanas (izquierda). Embrión a las seis semanas (derecha). 2) Proceso mandibular. 3) Proceso maxilar. 4) Fosita nasal. 5) Vista frontal cinco semanas. 6) Vista frontal seis semanas. 7) Fosita nasal. 8) Proceso nasal lateral. 9) Proceso nasal medial. 10) Estomodeo. 11) Surco nasolacrimal. 12) Ojo. 13) Prominencia frontonasal. (16).

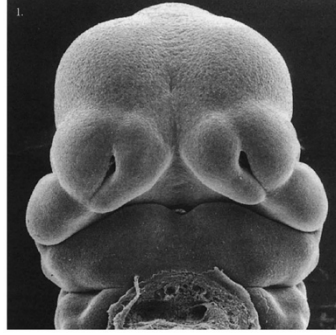


Imagen 1: Microfotografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en periodo similar al de seis semanas de la Fig. 4. (16)

Entre la sexta y séptima semana los procesos nasales establecen contacto entre sí, luego ocurrirá el contacto entre estos y el proceso maxilar, dando origen a una forma básica de los contornos de la nariz (16) (Fig. 6 e Imagen 2).

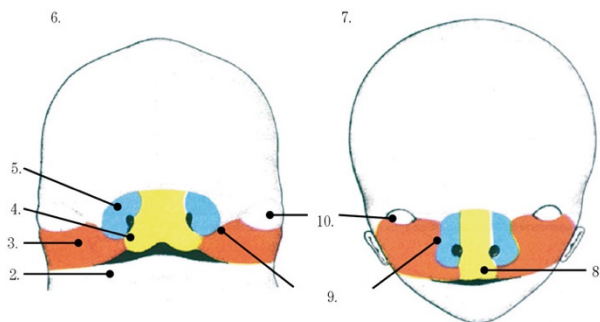


Figura 6: Vista frontal donde se aprecia el contacto entre los distintos procesos. Embrión a las siete semanas (izquierda). Embrión a las diez semanas (derecha). 2) Proceso mandibular. 3) Proceso maxilar. 4) Proceso nasal medial. 5) Proceso nasal lateral. 6) Vista frontal siete semanas. 7) Vista frontal diez semanas. 8) Surco subnasal. 9) Surco nasolacrimal. 10) Ojo. (16).

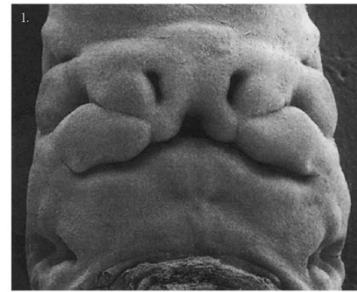


Imagen 2: Microfotografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en periodo similar al de siete semanas de la Fig. 6. (16).

2.4.3 Formación del macizo facial

En la formación del macizo facial se reconocen siete etapas en torno al estomodeo, en las cuales los procesos primitivos se fusionarán ya sea de manera aparente (que implica un crecimiento en surcos hasta alcanzar una nivelación) o de manera real (implica la unión a través del mesénquima). Estas etapas son (Fig. 7):

- Crecimiento del proceso maxilar por debajo de la región ocular y por encima del estomodeo.
- Crecimiento y fusión de ambos procesos mandibulares por debajo del estomodeo.
- Fusión de los procesos mandibulares y maxilares superficialmente, formando así la mejilla y reduciendo a la vez la dimensión del estomodeo.
- Los segmentos laterales de las fosas olfatorias tendrán un crecimiento mayor que el segmento frontonasal, generando que el espacio comprendido entre ambas fosas olfatorias se eleve y de origen al dorso y punta de la nariz.
- Fusión de procesos nasales laterales con maxilares formando el ala de la nariz.
- Fusión aparente de los procesos nasales medios formando la porción media del labio superior denominado *filtrum*.
- Fusión del proceso nasal medio con el proceso maxilar ipsilateral dará origen a la zona lateral del labio superior del lado correspondiente.

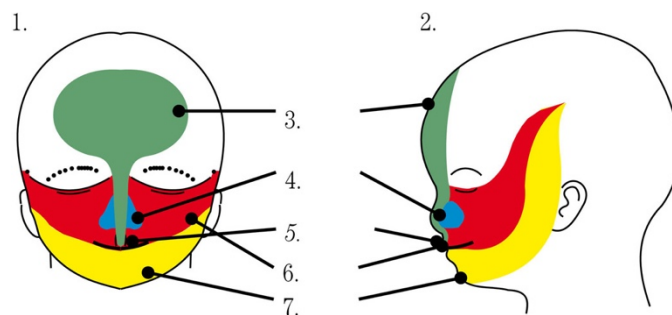


Figura 7: Vista frontal (izquierda) y vista sagital (derecha) de un feto de 14 semanas, donde se destacan en distintos colores los procesos embriológicos involucrados en la formación del macizo facial: 1) Vista frontal. 2) Vista sagital. 3) Proceso frontonasal. 4) Proceso nasal lateral. 5) Filtrum. 6) Proceso maxilar. 7) Proceso mandibular. (16).

2.4.4 Formación de la cavidad bucal

Durante la tercera semana se forma el estomodeo a causa del plegamiento del embrión. En este periodo limitará: *anteriormente* con el proceso frontal, *posteroinferiormente* con la eminencia cardiaca, *lateralmente* con los AF y mantendrá una separación con la faringe por la membrana bucofaríngea, la que se rompe durante la cuarta semana estableciéndose una comunicación entre el estomodeo y la faringe, creciendo así las estructuras en torno a la boca primitiva.

2.4.5 Formación del paladar

Debemos describir la existencia de un paladar primario y de un paladar secundario, desarrollado durante la quinta/sexta y séptima/octava semana respectivamente, ocurriendo la fusión de ambos entre la décima y onceava semana del desarrollo intrauterino (Fig. 8 e Imagen 3).

- Formación del paladar primario

La unión de los procesos nasales medios dará origen a una estructura triangular denominada segmento intermaxilar o premaxilar, el que está constituido a su vez por 3 elementos.

El *componente labial* forma la parte media o *filtrum* del labio superior, el *componente maxilar* comprende la zona anterior del maxilar en donde se encontrarán los dientes incisivos superiores y la mucosa bucal; por último, el *componente palatino* es quien da origen al paladar primario.

La premaxila tendrá posteriormente una fusión con el tabique nasal. Durante la sexta semana por detrás del paladar primario, se establece contacto entre la cavidad nasal y bucal por ruptura de la membrana buconasal. El orificio generado se denomina coana primitiva y avanzado el desarrollo esta abertura se ubicará a nivel de la faringe.

- Formación del paladar secundario

La formación del paladar secundario se debe al crecimiento de los procesos palatinos laterales, de manera oblicua en una primera instancia, debido a la obstaculización de la lengua (la cual proviene de los primeros cuatro AF) y cuando esta última desciende al final de la octava semana el crecimiento de los procesos toma una dirección horizontal alcanzando la fusión real.

Durante la décima semana aparecen nuevas estructuras a destacar como resultantes de este proceso, como lo es el agujero incisivo por la unión entre el paladar primario y secundario, además de presentarse el rafe palatino como resultante de la fusión de ambos procesos palatinos laterales. Como se hizo mención, los procesos palatinos se fusionarán superiormente con el tabique nasal hacia la doceava semana del desarrollo. Ocurrido este evento, se separarán la fosa nasal izquierda y derecha.

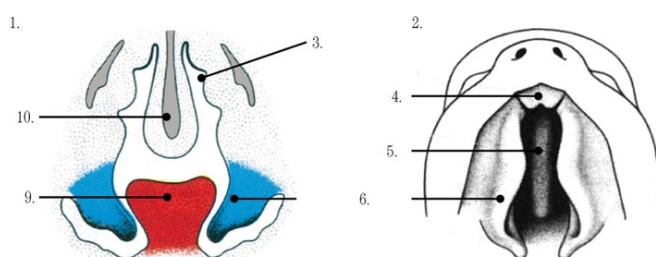


Figura 8: Esquema que representa la formación del paladar primario, secundario y la direccionalidad de los procesos palatinos: 1) Corte frontal de un embrión de seis semanas y media. 2) Vista ventral. 3) Cavidad nasal. 4) Paladar primario. 5) Tabique nasal. 6) Crestas palatinas. 9) Lengua. 10) Tabique nasal. (16).

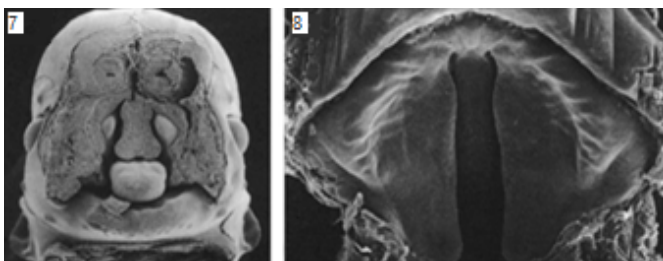


Imagen 3: 7) Micrografía de corte frontal. 8) Micrografía de vista ventral. (16).

2.5 ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIOLOGICO

Se reconocen 3 formas distintas en que el desarrollo embriológico pueda verse afectado. Una *malformación*, en primer lugar, es una alteración congénita de la morfogénesis de un órgano o tejido. Pueden no diagnosticarse hasta edades avanzadas.

Las malformaciones son generalmente separadas en mayores y menores; a su vez, tanto las primeras como las segundas pueden ser aisladas o múltiples (Tabla 1). Las malformaciones mayores se caracterizan por ser anomalías de relevancia médica o estética, mientras que las malformaciones menores presentan poca o nula importancia

en estos aspectos, e.g., coloboma, hemangioma, úvula bífida, hernia umbilical, entre otras (17).

Una *disrupción*, en segundo lugar, es un defecto morfológico debido a una alteración en el desarrollo de un tejido u órgano previo, la cual puede manifestarse en cualquier etapa de la gestación después de la morfogénesis inicial.

Por último, una *deformación* se manifiesta después del periodo embrionario y es una alteraciones causada por fuerzas mecánicas inusuales (17).

Clasificación		Frecuencia
Malformación mayor	Aislada	140 por cada mil
	Múltiple	5 por cada mil
Malformación menor	Aislada	14 por cada mil
	Múltiple	6 por cada mil

Tabla 1: Clasificación y frecuencia de malformaciones congénitas por cada mil nacidos vivos (17).

2.6 ETIOLOGÍA

Se ha descrito una multifactoriedad en cuanto a la etiología de las FO, por lo tanto, es complejo hablar de un origen específico. Para su estudio las causas se agrupan principalmente en factores ambientales y factores genéticos (18).

Genética y embriológicamente existen diferencias entre la FL±P y la FP (19). Esta última ha sido asociada mayoritariamente a factores ambientales y a las condiciones en las que se desarrolla el embarazo, mientras que cuando hablamos de la FL±P se tiende a relacionar en mayor medida a factores que son de tipo hereditario y/o antecedentes familiares (1). La herencia es considerada como el factor más importante en la FL y FLP, probablemente en el 40,5% y 20% de los casos respectivamente.

2.6.1 Factores Ambientales

- Alcohol

Es un factor teratogénico, i.e., elemento perturbador que induce o aumenta la incidencia de malformaciones congénitas cuando actúa durante el proceso de gestación. Sin embargo, su efecto no es igual para todas las personas, depende del genotipo materno y fetal. Las características del alcohol actúan de diferente forma dependiendo de las cualidades del mismo: naturaleza, dosis y tiempo de exposición. Interfiere en la mitosis, inhibe la migración celular, causa falta de precursores para la biosíntesis, dificulta el aporte energético, inhibe enzimas, produce compresión física e insuficiencia vascular, procesos fundamentales para un óptimo desarrollo embriológico (20).

El *síndrome alcohólico fetal* es desencadenado directamente por el alcohol. Puede generar alteraciones faciales, del comportamiento y retraso mental. El etanol aumenta la cantidad de radicales libres, lo cual genera un daño cerebral durante su desarrollo, llegando a afectar la embriogénesis y pudiendo producir el síndrome de Treacher Collins o el de Goldenhar, síndromes que pueden asociarse a FO (20).

- Tabaco

El consumo de tabaco por parte de la madre en conjunción con factores genéticos predisponentes aumenta las posibilidades significativamente de que el hijo manifieste FO. Polimorfismos de la enzima GSTT1 sumado al consumo de cigarrillo incrementa el riesgo hasta en 4,9 veces (21), mientras que las variaciones en el gen MSX 1 asociadas al consumo de tabaco pueden elevar el riesgo hasta 7 veces (22).

- **Nutrición (Ac. fólico y multivitaminas)**

Se ha demostrado que el no consumir los suplementos vitamínicos necesarios durante los primeros meses de embarazo, puede triplicar las posibilidades de desarrollar FO, esto sumado a fiebres frecuentes y el no usar medicamentos para el control de estas (23).

Otros estudios han demostrado la importancia del consumo de suplementos de ácido fólico durante el embarazo ya que este es un factor protector y por lo tanto considerado como preventivo para el desarrollo de FO. Esto debido a que su deficiencia en conjunto con un polimorfismo del factor de crecimiento transformante alfa, aumenta las posibilidades de desarrollar la patología (24).

2.6.2 Factores Genéticos

- **Herencia y severidad**

Los factores relacionados a la herencia son variables dependiendo de las características geográficas, económicas, sociodemográficas y culturales. Se describe una mayor asociación del factor hereditario con las formas más severas de FLP. La mayor proporción de fisurados con historia familiar pertenece a la categoría de parentesco de segundo grado (25). Monasterio destaca que “si un progenitor es portador de una FLP, el riesgo para su descendencia es cercano al 3% y si ambos padres son sanos y tienen un hijo con la fisura, el riesgo para el segundo es de un 5%”(26). Hagberg et al. (27) indican que la historia familiar es positiva un 26,2% de los casos.

- **Genes**

Se describen genes de los cuales se sospecha directa relación con el desarrollo de las FO, como el gen IRF6, FOXE1, PVRL1 y MSX1. El gen IRF6 es el más citado y se encuentra involucrado en cerca del 12% de los casos de fisuras orofaciales no sindrómicas (FONS) (28). Estos genes se relacionan con diferentes etapas de la formación embrionaria y por lo tanto su alteración está en directa relación con las posibilidades de desarrollar FO. FOXE1 y

específicamente PVRL1 son decodificadores de moléculas de adhesión celular y MSX1 está involucrado en la transcripción genética.

- **Locus**

Según Paredes et al. (29), existe un locus (lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN (30)) de susceptibilidad para la FLP no sindrómica y que se ubica en la región 4q25 - 4q31.3. Sin embargo, este estudio no aplica de igual forma a lo largo del mundo, puesto que existen diferencias estadísticamente significativas entre las diversas etnias. Si comparamos la población caucásica con la chilena, esta última presenta una mayor predisposición.

- **Molecular**

Algunos estudios experimentales realizados en Chile se han enfocado en la participación de una molécula llamada Sonic Hedgedhog (Shh), de vital importancia en la migración de células desde la cresta neural, que participa además en la transformación epitelio-mesénquima y también en la formación de estructuras medias craneofaciales durante el desarrollo embrionario (31). Se ha encontrado una posible asociación entre variantes de Shh y FO, específicamente en las FONS. La alteración de su función influenciará directamente en los procesos antes mencionados y por lo tanto en el posible desarrollo de la patología.

2.7 CLASIFICACIÓN DE LAS FISURAS OROFACIALES

2.7.1 Clasificación Anatómica

Las FO tienen una manifestación fenotípica muy variada, lo cual dificulta su clasificación. Ante esto, a través de los años una considerable cantidad de autores han propuesto sistemas o esquemas para describir y categorizar estas malformaciones, destacándose entre estos el sistema de clasificación de Kernahan (32).

Esquema de Kernahan

Clasificación ampliamente utilizada y creada en 1971 por Kernahan (33). Consiste en una representación gráfica con forma de “Y” de las estructuras orofaciales en las que se puede manifestar una fisura. El punto de división entre el brazo derecho y el brazo izquierdo de la “Y” corresponde al foramen incisivo. Cada brazo está dividido en 3 segmentos como se representa en la Figura 9:

- Segmento anterior: representa al labio y es el número 1 y 4.
- Segmento medio: representa al alveolo y es el número 2 y 5.
- Segmento posterior: representa el área del paladar duro que va desde el alveolo hasta el foramen incisivo. Corresponde a los números 3 y 6.
- Segmento posterior al foramen: divide al paladar en 3 segmentos. Los dos primeros separan el paladar duro en dos y el último tercio representa al paladar blando. Corresponde a los números 7, 8 y 9.

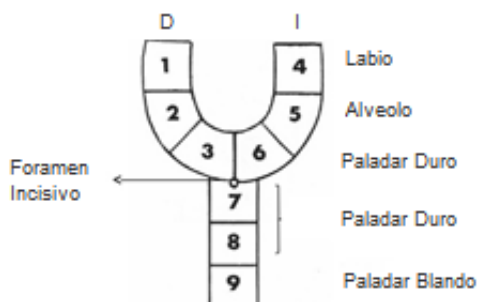


Figura 9: “Y” de Kernahan (33).

Esquema de Millard

La clasificación de Kernahan, se ha utilizado como base para nuevas subclasificaciones dependiendo de la orientación que se le quiera dar. Es así como en el año 1977 Millard agrega a la “Y” de Kernahan el compromiso *de la nariz* y el *piso nasal* mediante dos triángulos enfrentados en ambos extremos de los brazos de la “Y” (Fig. 10) (34).

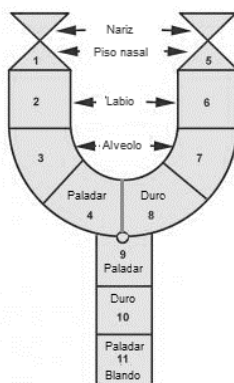
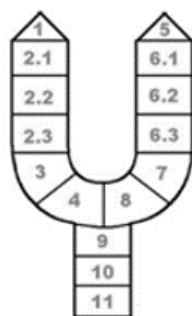


Figura 10: Clasificación de Millard. 1) y 5) Nariz y piso nasal.

Esquema de Monasterio

Construida en el año 2008 por el equipo quirúrgico del Hospital del Niño con Fisura de la Fundación Gantz, Santiago, Chile (35). En esta clasificación, basada en la de Kernahan, se incorpora el compromiso de la nariz y se registra en milímetros la amplitud inicial de la fisura alveolar al costado de los números 3 y/o 7 (Imagen 11). El tipo de fisura es pintada y en el caso de ser una microforma del labio o una submucosa se achura la zona afectada.



- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 Fosa Nasal derecha | 5 Fosa Nasal izquierda |
| 2.1 Labio Fisurado 1/3 | 6.1 Labio Fisurado 1/3 |
| 2.2 Labio Fisurado 2/3 | 6.2 Labio Fisurado 2/3 |
| 2.3 Labio Fisurado 3/3 | 6.3 Labio Fisurado 3/3 |
| 3 Alveolo derecho | 7 Alveolo izquierdo |
| 4 Paladar óseo anterior derecho | 8 Paladar óseo anterior izquierdo |
| 9. Paladar óseo posterior parcial | |
| 9+10 Paladar óseo posterior total | |
| 11 Paladar Blando o Fisura | |
| Submucosa | |

Figura 11: Clasificación de Monasterio, 2008.

2.7.1 Según severidad

Para poder determinar el grado de severidad de una FLP se deben considerar 4 componentes básicos (36):

- a) Componente nasal: Considera el desplazamiento de la punta y el ala de la nariz (Imagen 4).



Imagen 4: De izquierda a derecha, afección nasal leve, moderada y severa (36).

- b) Componente labial: Se mide respecto al arco de cupido y su grado de rotación (menor o mayor a 30°) (Imagen 5).

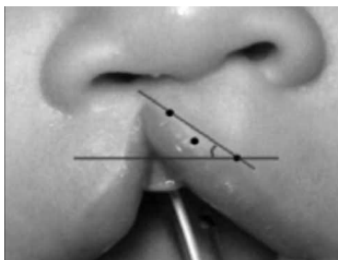


Imagen 5: Representación de cómo medir el ángulo de rotación del arco de cupido (36).

- c) Componente palatino primario (paladar duro): Distancia entre los bordes (ancho) de la fisura.
- d) Componente palatino secundario (paladar blando): Severidad determinada por una evaluación prequirúrgica. Utiliza una proporción esquematizada en la Figura 9.

$$\frac{X}{Y1 + Y2} = \textit{Proporción de severidad}$$

Figura 12: X: ancho de la fisura. Y1 + Y2: suma de los segmentos palatinos izquierdo y derecho. El resultado final se interpreta con los siguientes grados de severidad: Leve: menor a 0,2. Moderado: entre 0,2 y 0,4. Severo: mayor a 0,4. (36).

Estos componentes son utilizados para determinar severidad en dos grandes grupos correspondientes a *fisuras unilaterales* (cuando afecta al lado izquierdo o derecho) y *fisuras bilaterales* (cuando afecta a ambos lados simultáneamente). Para esta última, el componente labial se denomina prolabio (Imagen 6).



Imagen 6: Prolabio (37).

La clasificación de la fisura bilateral está determinada por el componente palatino primario. Se evalúa el lado fisurado más afectado y es este el que determina el grado de severidad de la fisura. Se evalúan de igual manera que en la fisura unilateral.

Dependiendo del grado de afección de sus componentes nasal, labial y palatino primario y secundario se agrupan finalmente en: leve, moderado o severo. La clasificación final se especifica en la Tabla 2 y 3.

Tipo	Nariz	Paladar Primario	Labio
Leve	Deformidad leve	Menor a 5 mm	A1 Rotación arco cupido menor 30° A2 Rotación mayor a 30°
Moderada	Deformidad severa	Entre 5 a 15 mm	B1 Menor 30° B2 Mayor 30°
Severa	Deformidad severa	Mayor a 15 mm	C1 Menor 30° C2 Mayor 30°

Tabla 2: Clasificación de severidad de las fisuras labiopalatinas unilaterales de Perry del año 2015 (36).

Tabla 3: Clasificación de severidad de las fisuras labiopalatinas bilaterales de Perry del año 2015 (36).

Tipo	Nariz	Paladar Primario	Labio
Leve	Columela 1/3 a 2/3 de altura nasal	Fisura menor de 5 mm	Prolabio 2/3 o más de la altura del segmento lateral
Moderada	Columela hasta 1/3	Entre 5 a 15 mm	De 1/3 a 2/3
Severa	Columela casi inexistente	Mayor a 15 mm	1/3 o menos

2.8 EPIDEMIOLOGÍA

2.8.1 Datos generales

Las FO se manifiestan aproximadamente en 1 de cada 700 nacidos vivos existiendo considerables variaciones geográficas y étnicas (38,39). Esta frecuencia es similar a la presentada por el Síndrome de Down.

Una base internacional de 57 registros abarcando entre los años 1993 y 1998, establece un rango de prevalencia para la FL±P de 3,4 – 22,9 casos por cada 10.000 nacidos vivos, mientras que para la FP un rango comparativamente menor de 1,3 – 25,3 casos por cada 10.000 nacidos vivos (39). Lo anterior podría responder ante la detección compleja de la FP, requiriéndose entrenamiento especializado para ese diagnóstico (9).

La prevalencia de FO manifiesta sus valores mínimos entre etnias africanas, valores intermedios entre los caucásicos y máximos en grupos étnicos como los mongoles y poblaciones mestizas de países como Argentina, Bolivia y Chile (39).

2.8.2 Datos mundiales

En Europa, una alta prevalencia de FL±P se presenta en países del norte, en comparación a una prevalencia más baja en países del sur del mismo continente (38).

El 2002, la European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), reportó una prevalencia regional de las FO de 1,52 por cada mil nacimientos, hallándose el valor más alto en Finlandia con 2,62 por cada mil nacimientos (9).

Existe poca literatura y de credibilidad variable respecto a la prevalencia de FO en África subsahariana (0,73 por cada mil nacimientos.) Se sospecha que esta región tiene una baja prevalencia debido a razones genéticas.

En otra revisión sistemática del año 2015 (40) se halló variaciones geográficas en las prevalencias de FO para Asia, América del Norte, Europa, Oceanía, América del Sur y África, las cuales están representadas en la tabla 4.

CONTINENTE	CANTIDAD DE FO	NÚMERO DE NACIDOS	PREVALENCIA POR 1000 NACIDOS	95% INTERVALO DE CONFIANZA
ASIA	15.646	9.965.084	1,57	1,54-1,60
AMÉRICA DEL NORTE	18.276	11.728.914	1,56	1,53-1,59
EUROPA	5.028	3.236.253	1,55	1,52-1,58
OCEANÍA	2.822	2.125.912	1,33	1,30-1,36
SUDAMÉRICA	3.205	3.229.179	0,99	0,96-1,02
ÁFRICA	216	380.273	0,57	0,54-0,60
TOTAL	45.193	30.665.615	1,47	1,44-1,50

Tabla 4: Variación geográfica de prevalencias de FO según continentes. (40).

En esta misma investigación y coincidentemente con el estudio de Mossey (9), se describe que las razas africanas tienen la menor prevalencia para las FO. A su vez, los valores máximos corresponden a los nativos norteamericanos, seguido por poblaciones asiáticas como Japón y China y finalmente la raza caucásica (Tabla 5).

ETNIA	NUMERO DE FO	NUMERO DE NACIDOS	PREVALENCIA POR 1000 NACIDOS
INDIO AMERICANOS	276	105,366	2. 62
JAPONESES	2,244	1,296,187	1.73
CHINOS	8,521	5,476,554	1.56
BLANCOS	22,489	14,494,512	1.55
NEGROS	240	410,513	0.58

Tabla 5: Variación racial de prevalencias de FO. (40).

2.8.3 Chile y Latinoamérica

Chile, Argentina, Bolivia, Perú, Brasil, Venezuela y Colombia, pertenecen al programa de investigación clínico y epidemiológico ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas), el cual está integrado por una red de 35 hospitales que voluntariamente realizan el registro de recién nacidos con malformaciones. Al respecto se destacan centros chilenos como el Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, Hospital Base de Linares General Carlos Ibáñez del Campo, Hospital de Cauquenes y el Hospital de Curicó. Al existir este registro, es más probable una representatividad nacional en relación con las FO (9).

Los datos provenientes del ECLAMC entre los años 2000 - 2013 fueron incluidos en una revisión sistemática y metaanálisis del año 2017 (9), hallándose para estos

países latinoamericanos una prevalencia de FO considerablemente alta de 1.87 casos por cada mil (nacidos vivos y nacidos muertos). Estos datos contrastan con la prevalencia total del estudio: 1,38 casos por mil nacimientos o 1 cada 730 nacidos. Según esta misma investigación, la prevalencia de FO específicamente para Chile es de 1,91 casos por cada mil nacimientos (Tabla 6).

PAÍS	TOTAL NACIDOS	FL	FLP	FP	TOTAL	PREVALENCIA POR CADA 1000 NACIDOS
ARGENTINA	628.358	223	581	281	1085	1,73
BOLIVIA	110.143	100	166	29	295	2,68
BRASIL	489.916	266	497	308	1071	2,19
COLOMBIA	181.409	86	126	62	274	1,51
ECUADOR	146.466	63	187	55	305	2,08
PARAGUAY	20.409	10	18	6	34	1,67
URUGUAY	49.184	13	23	22	58	1,18
VENEZUELA	192.814	64	144	59	267	1,39
CHILE	401.038	146	369	250	765	1,91
TOTAL	2.219.737	971	2111	1072	4154	1,87

Tabla 6: Prevalencias de FO de hospitales que forman parte de la ECLAMC, años 2000 – 2013, a excepción de Ecuador (2000 – 2011), Paraguay (2000 – 2003) y Uruguay (2000 – 2008). (9).

En otro estudio realizado con la información almacenada en la base de datos de la ECLAMC para identificar prevalencia de malformaciones congénitas entre los años 2001 - 2010, se encontró que la incidencia de la FP fue de 0,7 por cada mil nacidos vivos y para la FL de 1,4 por cada mil nacidos vivos (41).

Chile, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), tiene un rango de prevalencia para la FL±P de entre 8,09 – 12,15 casos por cada 10.000 nacidos vivos, mientras que para la FP, por cada 10.000 nacidos vivos se observa una menor prevalencia de 3,6 – 6,47 casos (Figura 13) (39).

Según el MINSAL, el 62% de los casos en el país se distribuye entre las regiones Metropolitana, V y VIII y existe una incidencia nacional de 350 casos al año (15).

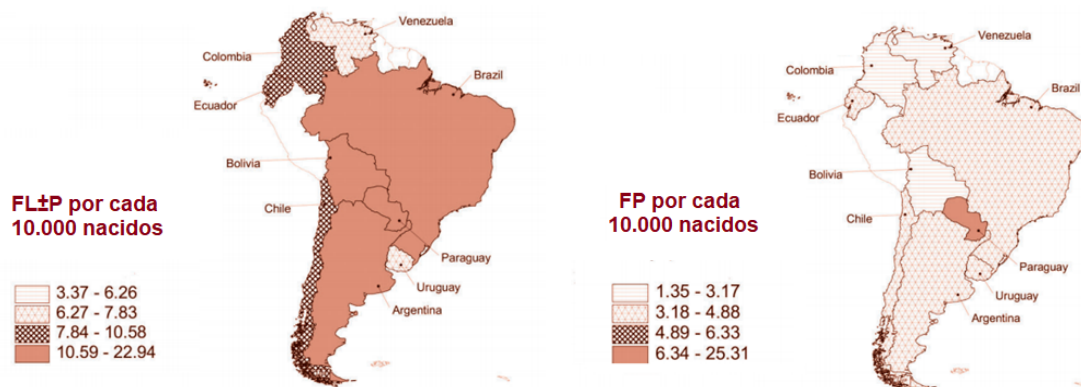


Figura 13: Prevalencia para algunos países de Sudamérica. (39).

2.8.4 Prevalencia según tipo de fisura

Según una investigación realizada por Hagberg et al. (27), un 36% de los pacientes tenían FP en comparación a un 64% de pacientes con FL±P.

En otra investigación hecha en Dinamarca, cuya muestra estuvo bajo condiciones ideales (debido al riguroso registro de pacientes) (42), se obtuvo que un 34% tenía FL, 39% FLP y el 27% restante FP. Las fisuras de lado izquierdo fueron más frecuentes. Además, se encontró que las formas menos severas se dan en las anomalías aisladas (FP y FL).

El 2011, la International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC) (43), proyecto colaborativo que analiza datos de 54 registros de 30 países (7.704 casos de FL±P), encontró que aproximadamente el 70% de los casos correspondieron a FLP y un 30% a FL. No obstante, en este estudio y específicamente para Sudamérica, el 76% de las FO de este continente correspondió a FLP.

2.8.5 Otros aspectos

En relación con la distribución por sexo de las FO, es más frecuente en hombres que en mujeres. Según Hagberg et al (27)., un 62,5% corresponde a hombres y 37,5% a mujeres. Jensen et al. (42), por su parte, hallaron que un 61% de los casos fueron hombres y 39% mujeres. Además, encontraron que FL y FLP parecieran afectar más

frecuentemente al género masculino, mientras que la FP afecta en mayor proporción y más severamente al femenino.

Dentro de las FO, la FLP unilateral es la anomalía más frecuente sugerida por la literatura, con un 30-35% de frecuencia. En total, el 80% de las FO son unilaterales (38). En la misma línea, cerca del 90% de los casos de las FL son unilaterales y un 10% bilaterales. Para la FLP, cerca del 70% son unilaterales, mientras que un 30% son bilaterales. Por otro lado, alrededor de 2/3 del total de FO son fisuras de lado izquierdo.

2.8.6 Fisuras orofaciales asociadas a otras anomalías

Frecuentemente las FO se manifiestan en conjunto con otras anomalías congénitas, existiendo una alta prevalencia en esta asociación (44–47). Si bien los estudios que describen esta relación se han publicado desde hace más de 90 años (46), las prevalencias halladas varían ampliamente de uno a otro.

Stoll et al.(48), e.g., a finales del siglo XX, encontraron que las FO estaban asociadas a otras malformaciones en un 37% aproximadamente. En Dinamarca se encontró una asociación del 4.3% (42). En una investigación de casi 4.000 individuos fisurados en Europa, se obtuvo como resultado que un 18% de ellos padecía una malformación adicional (49). Más recientemente Pereira et al.(50), en un estudio de 31 años en Portugal detallaron que las FO se encuentran asociadas a malformaciones adicionales en un 31,2%, mientras que Sárközi et al., el año 2005 (51), hallaron que la relación ha sido descrita en rangos que van del 6% al 63%.

En una revisión sistemática publicada el 2012, Maarse et al.(45), identificaron que todos los estudios analizados establecen que la FP tiene una frecuencia de asociación a anomalías adicionales más alta en comparación con la FL y FLP.

Aproximadamente un 50% de las FP se manifiestan de manera aislada y el otro 50% en síndromes (19).

Tolarová (52) en 1998 describió que cerca del 6% de una muestra de 4.433 pacientes fisurados en California, E.E.U.U, estuvo asociado a algún síndrome, mientras que Calzolari (49) halló una relación cercana al 27%. Al respecto, la FP se manifiesta más comúnmente en síndrome, mientras que la FL como patología aislada (8).

2.9 FISURAS OROFACIALES SINDRÓMICAS

Las malformaciones congénitas más comunes que se manifiestan conjuntamente con FO incluyen anomalías del ojo (como coloboma), cerebro, corazón, extremidades y del tubo neural, así también como alteraciones del desarrollo y sordera (53).

Cuando una FO se manifiesta en presencia de dos o más malformaciones con patrones reconocibles o se reconoce una exposición materna a teratógenos, se clasifica clínicamente como una fisura orofacial sindrómica (FOS). Cuando la FO se encuentra de manera aislada y no se puede asociar a una exposición a teratógenos o síndrome, se utiliza el término de FONS (54). Un 70% de casos de pacientes con FO corresponde FONS y el 30% restante a casos constituidos por anomalías cromosómicas y síndromes reconocibles producidos por teratógenos (8).

En 1970, Fraser estableció que había 50 síndromes diferentes que incluían a la FO como una de sus características (55), sin embargo, hoy se sabe que esta cifra asciende a unos 250 (56) o 300 (38) síndromes diferentes. Más específicamente Wong (54), relacionó más de 200 síndromes con la FL±P, mientras que a la FP con más de 400. Estos síndromes incluyen, entre otros, al síndrome Velocardiofacial, síndrome de Van der Woude y síndrome de Treacher-Collins, entre otros (57).

Al ahondar en la comprensión de las FO, resulta inquietante la diferencia existente en cuanto a la prevalencia de malformaciones asociadas entre un estudio y otro, ya sea cuando se habla de un síndrome reconocible o no. Estas variaciones pueden explicarse desde diversos puntos de vista no excluyentes, teniendo en consideración que el avance científico y tecnológico a través de los años ha permitido mejorar la sensibilidad diagnóstica de síndromes y en consecuencia asociarlos pertinentemente a FO.

Tal como destaca Wyszynski en su estudio “Oral Clefts With Associated Anomalies: Methodological Issues” (46), resulta esencial hacer una diferenciación en pacientes con múltiples anomalías entre las siguientes entidades: síndrome monogénico, secuencia, síndrome cromosómico y asociación (clasificación que será detallada más adelante). En muchos estudios esta diferencia está ausente, mientras

que en otros sí se hace, por lo que evidentemente existirá una discrepancia en las prevalencias resultantes.

Como se nombró anteriormente, las malformaciones congénitas son separadas en mayores y menores (17). Al respecto, muchos estudios excluyen las anomalías menores al calcular prevalencia por no ser consideradas malformaciones asociadas, sin reparar que estas pueden ser un signo perteneciente a algún desorden o síndrome específico.

La edad del paciente al momento del diagnóstico y la muerte prematura de bebés o abortos son dos factores que también esclarecen la diferencia entre estudios, debido a que, por un lado, la aparición tardía de ciertas anomalías restringe la detección precoz de algunos síndromes, los cuales no logran ser identificados incluso hasta edades escolares. Por otro lado, los estudios tienden a subestimar la frecuencia de anomalías asociadas a FO en casos donde bebés nacidos muertos, abortos, o muertes prematuras no son contemplados (42). Lo anterior resulta crítico puesto que muchos de estos casos son los que presentan las anomalías más severas.

De igual manera la variabilidad en la expresión clínica de las anomalías asociadas puede explicar las discrepancias en la literatura, ya que el diagnóstico tiende a tener un componente subjetivo en tanto la manifestación de un signo es más o menos acentuado.

Respecto a los métodos diagnósticos, Mitchell et al. (53) el año 2002 presentaron unos lineamientos con el fin de orientar la evaluación individual de pacientes con FO con el fin de homogeneizar las muestras estudiadas, aplicando criterios clínicos estrictos que permitieran aumentar la probabilidad de identificar genes u otros factores que influenciaran en la susceptibilidad a desarrollar estas malformaciones. Recomendó cuando fuese posible, el examen por parte de un genetista o un dismorfologista, aunque destacó la eventual imposibilidad de aplicar estas recomendaciones en estudios amplios. Esta propuesta de examen clínico debiese contemplar: historia médica completa, examen físico a familiar afectado en primer grado y estudios de laboratorio.

2.9.1 Síndrome Monogénico

Se denomina síndrome monogénico cuando las anomalías se manifiestan debido a un solo gen (46,47). Un espectro de patrones reconocibles pertenecientes a síndromes autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y ligados al cromosoma X conforman este grupo (52). Se incluye dentro de estos síndromes, entre otros, al síndrome de Van der Woude y al síndrome de Treacher Collins.

En la década de los setenta Cohen (58) identificó 79 síndromes monogénicos que incluían a alguna FO como una de sus características fenotípicas. De ellos 39 correspondían al tipo autosómico recesivo, 35 autosómico dominante y 5 ligados al cromosoma X. El año 2001 (59) se identificaron 487 síndromes monogénicos que manifestaban FO.

- **Síndrome de Van der Woude**

Es un raro desorden del desarrollo clasificado como un síndrome monogénico de carácter autosómico dominante y caracterizado por depresiones y/o senos del labio inferior en adición a alguna FO, relacionado en la mayoría de los casos al cromosoma 1q32-q41 (46). Corresponde a la forma más frecuente de FOS (2% de todos los casos de FO) (60) y comprende manifestaciones fenotípicamente variables, desde una FL unilateral incompleta, hasta una FSM o una FLP completa (61). Dos tercios de estos pacientes poseen FL o FLP, y un tercio FP.

- **Síndrome de Goldenhar**

También denominado como Microsomía Hemifacial, Displasia/Espectro Oculo-auriculo-vertebral o Síndrome del Primer y Segundo Arco Braquial, es un desorden poco común caracterizado por presentar malformaciones craneofaciales (FLP, entre otras) en asociación con defectos vertebrales, cardíacos, renales y del sistema nervioso central (62,63). Por ser una anomalía en espectro, su manifestación clínica varía de acuerdo a la severidad presentada en cada paciente (64).

Se ha descrito un rango de prevalencia entre 1:3500 y 1:7000 nacidos vivos, existiendo una proporción mayor en hombres que en mujeres (3:2).

2.9.2 Síndrome Cromosómico

Corresponde a una anomalía numérica y/o estructural en los cromosomas, estableciendo una manifestación clínica significativa (50). El Síndrome Velocardiofacial (SVCF) y las trisomías 13 y 18 son ejemplos de estas alteraciones (47).

- Trisomía 18

También denominado Síndrome de Edwards corresponde a un síndrome congénito por la existencia de tres copias del cromosoma 18. Se caracteriza por presentar múltiples alteraciones a nivel del sistema nervioso central, crecimiento, craneofacial (dentro de las cuales se relata la presencia de FL±P en un 5% de los casos), sistema cardiovascular, extremidades, aparato genitourinario, piel, órganos internos, entre otros.

Su diagnóstico puede ser sospechado de manera prenatal por las múltiples anomalías asociadas, sin embargo, es indispensable la realización de un examen genético.

Es la segunda trisomía autosómica más común, existiendo un rango de prevalencia que oscila entre los 1:3.500 y 1:8.000. Respecto a la sobrevida se ha descrito que 68% muere en el útero, algunos autores han descrito una sobrevida mayor al año entre un 10% y 60%. Respecto a la prevalencia versus la edad de madre se describen el 80% de los casos en mujeres menores de 35 años (65)(66).

- Síndrome Velocardiofacial

También conocido como Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Shprintzen o Síndrome de Deleción 22q11.2, es el síndrome más común asociado a FP (14) y se caracteriza por adicionalmente manifestar alguna de las siguientes condiciones: alteraciones del aprendizaje, del lenguaje, neuropsicológicas y

psiquiátricas, anomalías cardíacas (siendo el SVCF el síndrome más común asociado a estas patologías congénitas) y/o desórdenes inmunológicos, entre otras anomalías (46).

El diagnóstico clínico de alguna de estas manifestaciones puede depender de la edad de los afectados, reportándose edades cercanas a los 20 años, por lo tanto, la prevalencia del SVCF suele estar subestimada (67) y en algunos estudios la proporción varía entre 1:1.000 a 1:2.000 (68,69).

2.9.3 Secuencia

Se establece el término de secuencia cuando las anomalías asociadas se deben a un identificable o presumible defecto estructural, el cual origina una serie de eventos consecutivos en el desarrollo embriológico. La secuencia más común que presenta FO es la secuencia de Pierre Robin (46).

- Secuencia de Pierre Robin

Es la secuencia más común asociada a FP y se caracteriza por presentar adicionalmente deficiencia mandibular y obstrucción de las vías respiratorias altas (47).

Se describe como una secuencia puesto que corresponde a una serie de causas y efectos estructurales, siendo el evento principal de la secuencia de Pierre Robin la micrognatia, la cual origina consecuentemente una glosoptosis y esta a su vez impide la fusión embriológica de los procesos palatinos laterales dando como resultado la FP (46).

La FP puede variar entre FP completa o FSM y se asocia etiológicamente con la micrognatia (70).

La etiología de esta secuencia puede ser genética, mecánica, debido a teratógenos o multifactorial. Los factores genéticos son la causa más frecuente de micrognatia en la secuencia de Pierre Robin (80%) y puede deberse a una alteración cromosómica o de un solo gen, asociándose comúnmente a otros síndromes, aunque también puede manifestarse de manera aislada (71).

Condiciones que pueden restringir el correcto desarrollo intrauterino como los fibromas uterinos, el útero bicorne o una posición transversal del feto, constituyen factores mecánicos. Teratógenos tales como alcohol, isotretinoína o tabaco son agentes que pueden causar anomalías craneofaciales como micrognatia. Por último, cuando participan tanto factores genéticos como ambientales, la etiología es multifactorial (72).

2.9.4 Asociación

Cuando las malformaciones que se manifiestan en un paciente no pueden ser identificadas como una secuencia o como un síndrome, se denominan con el nombre de asociación. En el caso de las FO, frecuentemente se les relaciona con defectos cardíacos congénitos sin que se conozca la causa de esta relación (47). Al respecto se reconoce la asociación de VATER o la asociación de CHARGE.

Cabe destacar que secuencias y asociaciones pueden ser reclasificadas como síndromes monogénicos en la medida en que los genes que causan las características son identificados.

2.10 FISURAS OROFACIALES COMO PATOLOGÍA GES

Las FO en Chile están consideradas dentro de las prestaciones entregadas por el GES (problema de salud N° 13) a todos aquellos nacidos desde el 1° de julio del año 2005, y debido principalmente al carácter multidisciplinario que implica su tratamiento (3). Es un beneficio al que todo menor de 15 años con esta condición tiene acceso en la red GES de servicios de salud (5), dentro de la cual se incluye confirmación diagnóstica y tratamiento para una gran gama de terminologías o sinónimos utilizados en el área de salud para referirse a estas malformaciones.

El éxito de los resultados rehabilitadores dependerá de la experiencia del equipo multiprofesional, planificación, investigación y seguimiento metódico de los casos, auditoría de los tratamientos y capacitación constante, independiente de la labor asistencial (15). A su vez, si bien el fin terapéutico es mejorar la calidad de vida de los

niños afectados, no existen esquemas de tratamiento rígidos, pero el MINSAL entrega lineamientos que orientan y facilitan esta tarea (Figura 14).

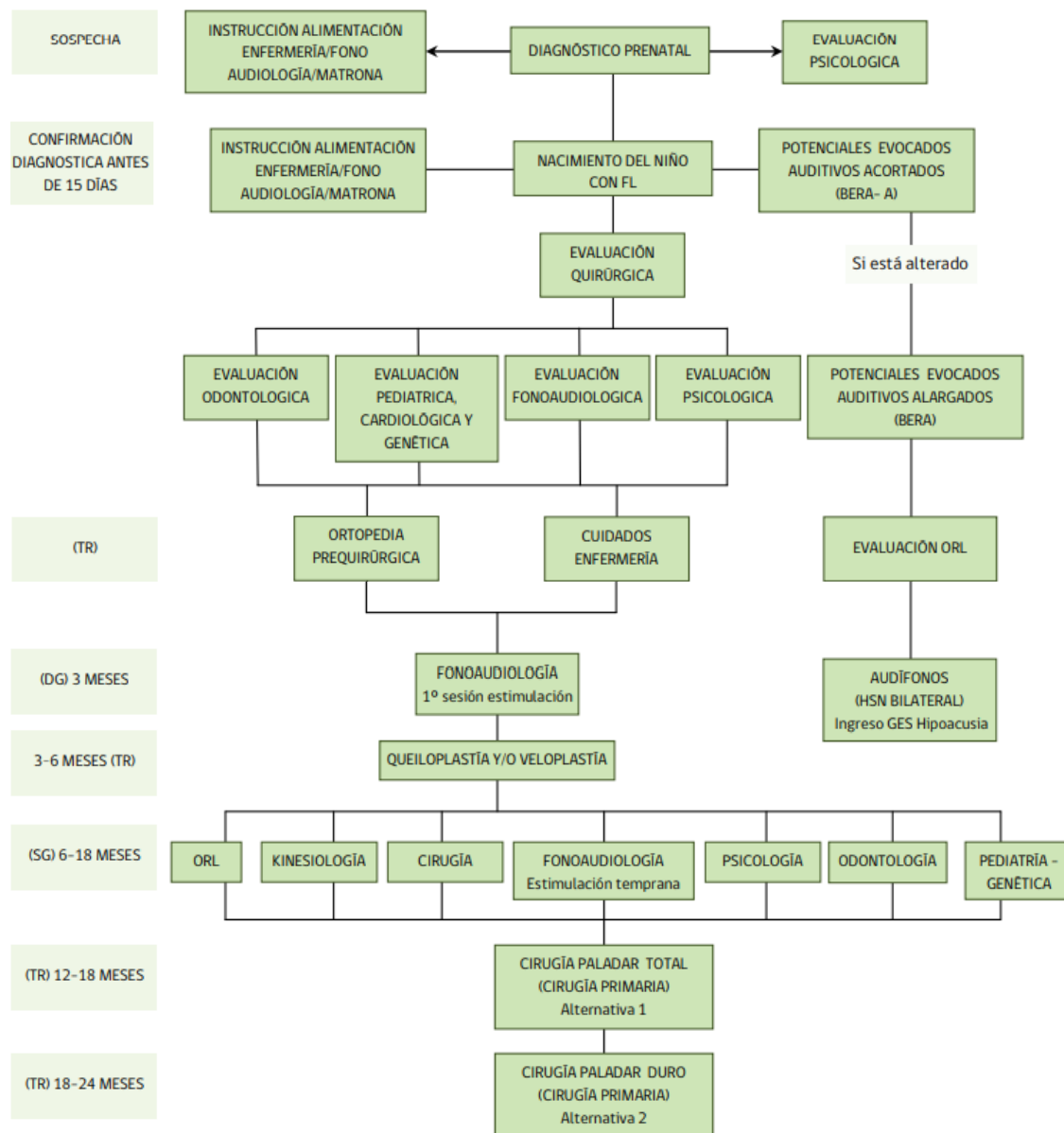


Figura 14: Flujograma de manejo de pacientes con FLP hasta los 24 meses. (3).

2.11 SERVICIO DE FISURADOS HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE

El HDGF tiene sus inicios en el año 1878 como el hospicio de la ciudad de Viña del Mar. Un año después adquirió el carácter de enfermería contando con 24 camas, lo que significó posteriormente la construcción del hospital de Viña del Mar. En 1954 se inauguró el actual edificio pasando 15 años más adelante a denominarse Hospital Dr. Gustavo Fricke como homenaje a quien realizó la gestión de su construcción. En 1980 al crearse el servicio nacional de servicios de salud, pasó a adquirir el carácter hospital base de la red SSVQ, adquiriendo múltiples inversiones hasta la más actual donde contará con 92 mil metros cuadrados y 442 camas de hospitalización, clasificándose como uno de los hospitales de alta complejidad de la red SSVQ.

El servicio de fisurados del HDGF tiene sus inicios en el año 1998, es encabezada por el Dr. Juan Mangili Godoy, cirujano dentista y cirujano maxilofacial y consta de un equipo multidisciplinario con áreas de cirugía maxilofacial, ortodoncia, odontopediatría, psicología, kinesiología, fonoaudiología, genetista y otorrinolaringología.

Los pacientes que al nacer presentan esta patología GES son derivados al servicio por interconsulta desde los distintos centros de atención primaria de la IV y V región. Un comité multidisciplinario recibe y analiza los casos, para posteriormente dar las orientaciones a los padres y derivaciones correspondientes a cada especialidad. Actualmente se realizan un promedio de 40 cirugías primarias al año, acercándose al número aproximado de ingresos de pacientes anualmente. Los datos y seguimiento se realizan en una cartola de seguimiento básica, además de las fichas oficiales del hospital se dispone de una base de datos anonimizada.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar un perfil de distribución de pacientes con fisuras orofaciales ingresados al Hospital Doctor Gustavo Fricke de Viña del Mar entre los años 2010 y 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar qué tipo de fisura orofacial es la más frecuente.
- Identificar qué sexo tiene mayor frecuencia de FO.
- Determinar cuál es el síndrome más frecuente asociado a pacientes fisurados.
- Identificar el rango etario más frecuente de los padres al momento de nacimiento de los pacientes fisurados.

4. MATERIALES Y MÉTODO

4.1 DISEÑO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, sobre una base de datos anonimizada con la que cuenta la UFHDGF. Esta lleva un registro de todos los pacientes con FO que han sido ingresados desde el año 2007 hasta la fecha. Sin embargo, el estudio consideró solamente desde el año 2010 al año 2017, ya que fue a partir del 2010 donde se estandarizó y comenzó a hacer uso de la base para todos los nuevos pacientes y de forma rutinaria.

Considera datos de interés como lo son: tipo de fisura, presencia o ausencia de síndrome asociado, sexo, fecha de nacimiento, ciudad y región de procedencia, edad de la madre y edad del padre, año de ingreso y fecha de nacimiento.

4.2 UNIVERSO

El universo corresponde a 332 casos, todos, pacientes ingresados al servicio entre el año 2010 y 2017, que presentan algún tipo de FO y que por lo tanto forman parte de la base de datos.

4.3 MUESTRA

El muestreo fue de tipo no probabilístico por conveniencia, ya que se accedió directamente a la base de datos de los 332 casos, con información seleccionada y de interés para someterla a análisis estadístico.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes que formaran parte de la base de datos anonimizada de la UFHDRG entre los años 2010 y 2017. Se excluyeron todos aquellos pacientes que contaban con datos incompletos o ausentes.

4.4 VARIABLES

4.4.1 Sexo

Escala de medición	Cualitativa nominal dicotómica
Descripción conceptual	Componente genético manifestado a través de características morfológicas y fisiológicas que a los seres humanos nos diferencian biológicamente en machos y hembras.
Descripción operacional	Femenino o masculino según registro en base de datos.

4.4.2 Año de nacimiento

Escala de medición	Cualitativa ordinal
Descripción conceptual	Año en que nació el paciente.
Descripción operacional	Año en que nació el paciente según registro en base de datos.

4.4.3 Síndrome asociado

Escala de medición	Cualitativa nominal politómica
Descripción conceptual	Presentación de cualquier tipo de FO asociada a un síndrome.
Descripción operacional	Síndromes: Pierre Robin, Goldenhar, Velocardiofacial, Trisomía 18. Según registro en base de datos.

4.4.4 Región de procedencia

Escala de medición	Cualitativa nominal dicotómica.
Descripción conceptual	Región chilena en donde el paciente residía en el momento de ser ingresado a la base de datos.
Descripción operacional	IV o V región según registro en base de datos.

4.4.5 Ciudad de procedencia

Escala de medición	Cualitativa nominal politómica
Descripción conceptual	Ciudad en que residía el paciente en el momento en que fue ingresado en la base de datos.
Descripción operacional	Ciudad de la IV o V región en que reside el paciente en el momento que fue ingresado según la base de datos.

4.4.6 Edad de los padres

Escala de medición	Cuantitativa discreta
Descripción conceptual	Tiempo cronológico en años de existencia de los padres al momento del nacimiento del paciente.
Descripción operacional	La edad de los padres al momento del nacimiento del paciente consignado en la base de datos.

4.4.7 Tipo de fisura orofacial

Escala de medición	Cualitativa nominal politómica
Descripción conceptual	Malformación congénita que se produce por una alteración en la fusión de los tejidos que dan origen al labio superior y al paladar durante el desarrollo embrionario.
Descripción operacional	FL, FP y FLP según registro en base de datos.

4.4.8 Año de ingreso al hospital

Escala de medición	Cualitativa ordinal
Descripción conceptual	Año en que el paciente fue ingresado a la base de datos, entre 2010 y 2017.
Descripción anatómica	Año en que el paciente fue ingresado según registro en base de datos, entre 2010 y 2017.

4.4 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para poder dar inicio al estudio fue necesario cumplir con el protocolo interno del HDGF, el cual consistió en:

1. Carta de presentación de la Universidad de Valparaíso en la debió identificarse al profesor guía de la tesis, los profesionales y alumnos que participaron, nombre de la tesis, fecha de inicio y término aproximado y profesional del establecimiento hospitalario que actuó como tutor durante el proceso.

2. Proyecto de Tesis.
3. Aprobación de Comité Ético Científico de la Universidad.
4. Formulario de Compromiso y Formulario Presentación de Antecedentes.
5. Firma del Investigador Principal.

Se consiguió la aprobación tanto del comité ético como de dirección, jefe del departamento de odontología y del jefe de la UFHDGF.

Luego de lo anterior, se procedió a hacer uso de las dependencias tanto del hospital como de la base de datos disponible para comenzar a hacer el estudio.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No participaron del estudio los pacientes que presentaran ausencia de alguno de los datos de interés. Se sometió a análisis la base de datos mediante el programa Stata 11. Se obtuvieron datos de frecuencia, moda y xi cuadrado.

Para xi cuadrado, se utilizó un nivel de significancia estadística de 0,05 en p valor y por lo tanto un 95% de intervalo de confianza.

La variable “edad de los padres” fue agrupada en rangos etarios los cuales se muestran a continuación:

- Menores a 20 años
- Entre 21 y 30 años
- Entre 31 y 40 años
- Mayores a 41 años

Las pruebas de xi cuadrado se realizaron sobre las siguientes variables:

- A) Relación del tipo de FO con sexo.
- B) Relación del tipo de FO con región de procedencia
- C) Relación del tipo de FO con sexo y región de procedencia
- D) Relación del tipo de FO con la edad del padre
- E) Relación del tipo de FO con la edad de la madre

- F) Relación del tipo de FO con la diferencia de edad de los padres
- G) Relación del tipo de FO con el año de nacimiento.

El uso de χ^2 cuadrado fue para determinar si las variables independientes tienen algún grado de asociación con el diagnóstico orofacial de los casos estudiados, las hipótesis a contrastar en esta prueba son las siguientes:

- H_0 : Las variables son independientes.
- H_1 : Las variables están relacionadas, existe asociación

Mientras que los datos de frecuencia y moda se utilizaron para observar el comportamiento de las variables en:

- A) Mayor ciudad de procedencia según tipo de FO.
- B) Porcentajes de FL, FP y FLP dentro del total de la muestra.
- C) Síndromes más frecuentes según tipo de FO.

5. RESULTADOS

Para la obtención de resultados se contó con un total de 332 pacientes con diagnóstico de FO que son: FL, FP y FLP. De estos se tuvieron que eliminar 5 ya que no contaban con el diagnóstico y, por lo tanto, quedó un total de 327 casos en la muestra final, los que se distribuyen como se muestra a continuación en el Gráfico 1.

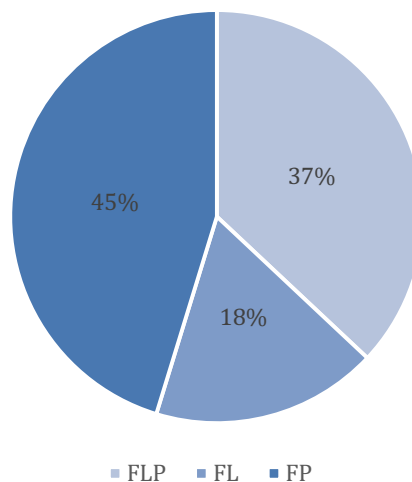


Gráfico 1: Distribución de los tipos de FO.

A continuación, se realizarán las relaciones entre el diagnóstico de los pacientes y cada una de las variables por separado, con el fin de explicar el comportamiento de la muestra.

5.1 RELACIÓN CON SÍNDROMES

En relación con el síndrome registrado en los casos, solo se presentaron 12 síndromes. Se muestra la distribución en relación con los diagnósticos en la Tabla 7.

SÍNDROME	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
<i>Pierre Robin</i>	0	0,00	6	85,71	2	100,00	8	66,67
<i>Velocardiofacial</i>	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	8,33
<i>Goldenhar</i>	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	8,33
<i>Trisomía 18</i>	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	8,33
<i>Síndrome</i>	0	0,00	1	14,29	0	0,00	1	8,33
<i>Total</i>	3	100,0	7	100,00	2	100,00	12	100,00

Tabla 7: Frecuencia de síndromes.

Como se muestra en la Tabla 7, la cantidad de datos registrados para los síndromes es tan pequeño que no se puede realizar un análisis más profundo que solo mostrar la distribución de ellos y señalar que el síndrome más frecuente fue el síndrome de Pierre Robin.

5.2 RELACIÓN CON SEXO

Por otro lado, se hace el análisis de la relación del diagnóstico de los casos según el sexo, la Tabla 8 muestra que de todos los casos un 55,96% fueron hombres mientras que el 44,04% restantes fueron mujeres, además se observa que de los pacientes de sexo femenino un 56,94% tienen FP mientras que un 30,56% de ellas tienen FLP, en los hombres ocurre que la mayor cantidad de pacientes tienen FLP seguida de la FP. En general tiene un porcentaje bajo la FL.

Sexo	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant	%
<i>Femenino</i>	18	12,50	82	56,94	44	30,56	144	100,00
<i>Masculino</i>	40	21,86	66	36,06	77	42,08	183	100,00
<i>Total</i>	58	17,74	148	45,26	121	37,00	327	100,00

Tabla 8: Frecuencia de sexo de los casos según tipo de FO.

Por otro lado, En el Gráfico 2 se muestra la distribución porcentual de todos los casos según el tipo de FO y el sexo de ellos, se observa que los porcentajes más altos son las mujeres con FP seguido de los hombres con FLP.

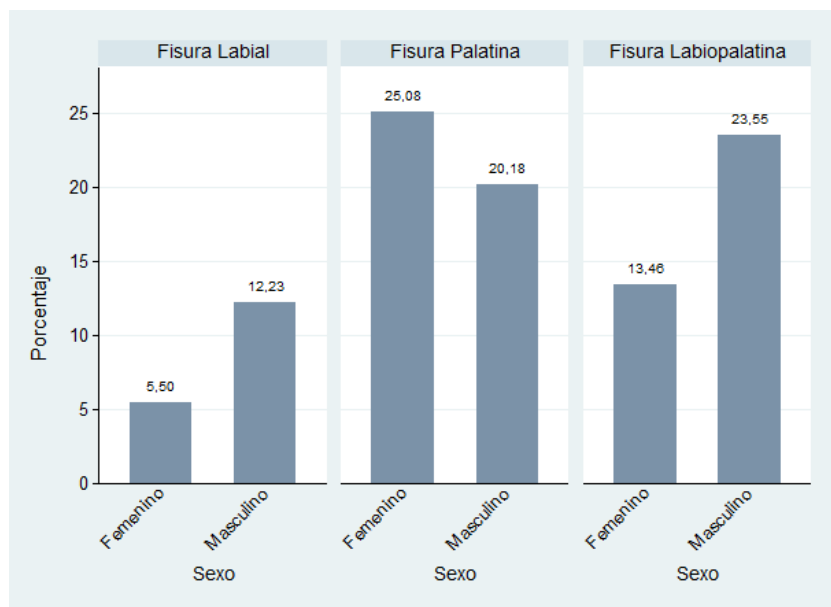


Gráfico 2: Distribución por sexo según tipo de FO.

Al realizar el test de χ^2 cuadrado se obtuvo un valor-p igual a 0,001, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que el sexo de los pacientes sí tiene relación con el diagnóstico de fisura orofacial de los niños.

5.3 RELACIÓN CON LA REGIÓN DE PROCEDENCIA

Al realizar el análisis entre el diagnóstico y la región en la que viven los casos (se eliminó un paciente para este estudio por pertenecer a la región Metropolitana ya que solo era uno), se consideraron 318 casos ya que fueron los que tenían registro de su región, la Tabla 9 muestra que de todos los casos un 67,30% de los casos estudiados pertenecen a la V Región mientras que el 32,70% restantes son de la IV Región. Además, se observa que de los casos que viven en la V región, la mitad de ellos tienen FP mientras que en la IV Región casi el 50% de ellos tienen FLP.

Región	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
IV	18	17,31	37	35,58	49	47,12	104	100,00
V	40	18,69	107	50,00	67	31,31	214	100,00
Total	58	18,24	144	45,28	116	36,48	318	100,00

Tabla 9: Frecuencia de la región de procedencia según tipo de FO.

Por otro lado, en el Gráfico 3 se muestra la distribución porcentual de todos los casos según el diagnóstico de FO y la región en donde viven, se observa que los porcentajes más altos son los casos que viven en la V región con FP seguido de los casos que viven en la V región con FLP.

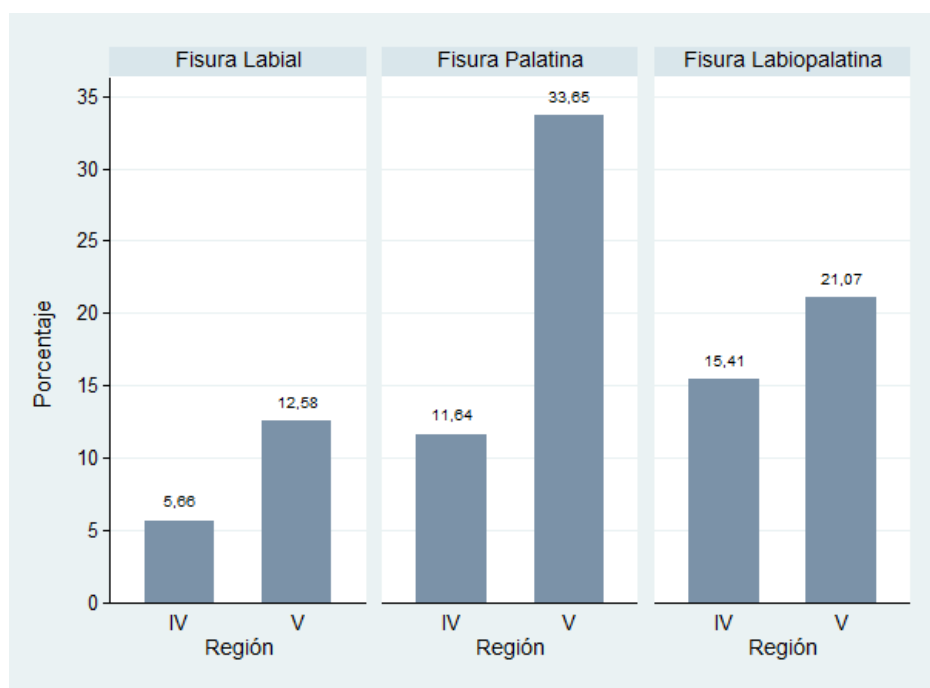


Gráfico 3: Distribución de la región de procedencia según tipo de FO.

Al realizar el test de χ^2 cuadrado se obtuvo un valor-p igual a 0,018, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que la región de residencia de los pacientes sí tiene relación con el tipo de FO de los casos.

5.4 RELACIÓN CON EL SEXO Y LA REGIÓN DE PROCEDENCIA

Para este análisis se juntó el sexo de los casos con la región en la que viven, formando cuatro categorías, al igual que el análisis de la región el total de casos es de 318 ya que el resto de ellos no registraban su región y se eliminó un paciente que vive en la región Metropolitana ya que solo era uno. La Tabla 10 muestra que un 50% de los casos femeninos de la IV región tienen un diagnóstico de FP mientras que las de la V región, un 59,62% tienen esta misma patología, con relación a los hombres un 57,35% de la IV región tienen FLP y los de la V región un 40,28% tienen FP.

Sexo	Región	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
		Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
Femenino	IV	8	22,22	18	50,00	10	27,78	36	100,00
	V	10	9,62	62	59,62	32	30,77	104	100,00
Masculino	IV	10	14,71	19	27,94	39	57,35	68	100,00
	V	30	27,27	45	40,91	35	31,82	110	100,00
<i>Total</i>		58	18,24	144	45,28	116	36,48	318	100,00

Tabla 10: Frecuencia de sexo y la región de procedencia según tipo de FO.

Por otro lado, en el Gráfico 4 se muestra la distribución porcentual de todos los casos según el tipo de FO, el sexo y la región en donde viven se observa que los porcentajes más altos son las mujeres que viven en la V región con FP seguido de los hombres que viven en la V región con FP.

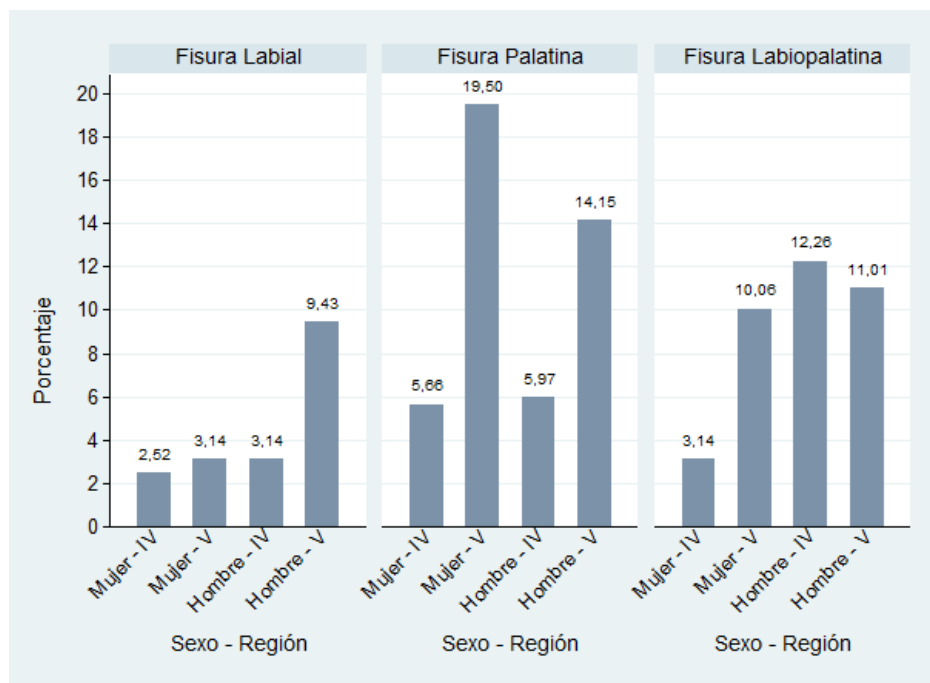


Gráfico 4: Distribución por sexo, región y tipo de FO.

Al realizar el test de χ^2 cuadrado se obtuvo un valor-p igual a 0,000, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que al unir el sexo de los niños con la región de residencia sí tiene relación con el tipo de FO de los casos.

5.5 RELACIÓN CON LA EDAD DEL PADRE

Con el fin de determinar si la edad del padre influye en el tipo de FO de los casos, se agruparon las edades en cuatro grupos, el total de registro para esta variable fueron 278. La Tabla 11 muestra que la mayor cantidad de padres tienen entre 21 y 30 Años (43,85%) mientras que un 35,25% de los padres tienen entre 31 y 40 años, además se observa que los padres que tienen menos de 31 años, los porcentajes entre los casos que tienen FP y FLP son prácticamente iguales, mientras que los que tienen más de 30 años la mayoría de los casos tienen FP.

Edad del Padre	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
20 años o Menos	3	14,29	9	42,86	9	42,86	21	100,00
21 – 30 Años	31	25,41	45	36,89	46	37,70	122	100,00
31 – 40 Años	14	14,29	54	55,10	30	30,61	98	100,00
41 años o más	2	5,41	22	59,46	13	35,14	37	100,00
Total	50	17,99	130	46,76	98	35,25	278	100,00

Tabla 11: Frecuencia de la edad del padre según el tipo de FO.

Por otro lado, en el Gráfico 5 se muestra la distribución porcentual de todos los casos según el tipo de FO y la edad del padre, se observa que los porcentajes más altos son los padres que tienen entre 31 y 40 años que los casos tienen diagnóstico de FP.

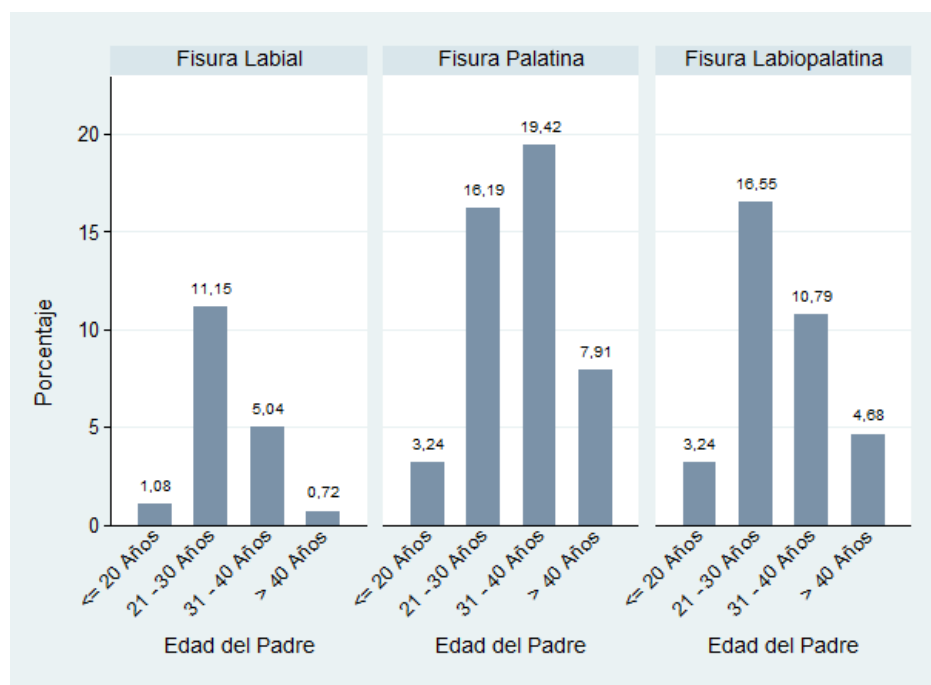


Gráfico 5: Distribución por edad del padre según el tipo de FO.

Al realizar el test de χ^2 se obtuvo un valor-p igual a 0,025, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que la edad del padre sí tiene relación con el tipo de FO.

5.6 RELACIÓN CON LA EDAD DE LA MADRE

Con el fin de determinar si la edad de la madre influye en el tipo de FO de los casos, se agruparon las edades en cuatro grupos (los mismos que del padre), el total de registro para esta variable fueron 300. La Tabla 12 muestra que la mayor cantidad de madres tienen entre 21 y 30 Años (47,67%), además se observa que las mujeres más jóvenes tienen porcentaje de niños con FL mayor en relación con las que tienen mayor edad, mientras que las mujeres con más edad tienen más hijos con FP.

<i>Edad de la Madre</i>	<i>FISURA LABIAL</i>		<i>FISURA PALATINA</i>		<i>FISURA LABIOPALATINA</i>		<i>TOTAL</i>	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
<i>20 años o Menos</i>	13	22,03	24	40,68	22	36,33	59	100,00
<i>21 – 30 Años</i>	28	19,58	61	42,66	54	37,29	143	100,00
<i>31 – 40 Años</i>	12	14,46	43	51,81	28	37,76	83	100,00
<i>50 años o más</i>	1	6,67	9	60,00	5	33,73	15	100,00
<i>Total</i>	54	18,00	137	45,67	109	33,33	300	100,00

Tabla 12: Frecuencia de la edad de la madre según tipo de FO.

Por otro lado, en el Gráfico 6 se muestra la distribución porcentual de todos los casos según el tipo de FO y la edad de la madre, se observa que los porcentajes más altos son las madres que tienen entre 21 y 30 años que los hijos tienen diagnóstico de FP, seguido de las madres que tienen entre 21 y 30 años con hijos diagnosticados con FLP.

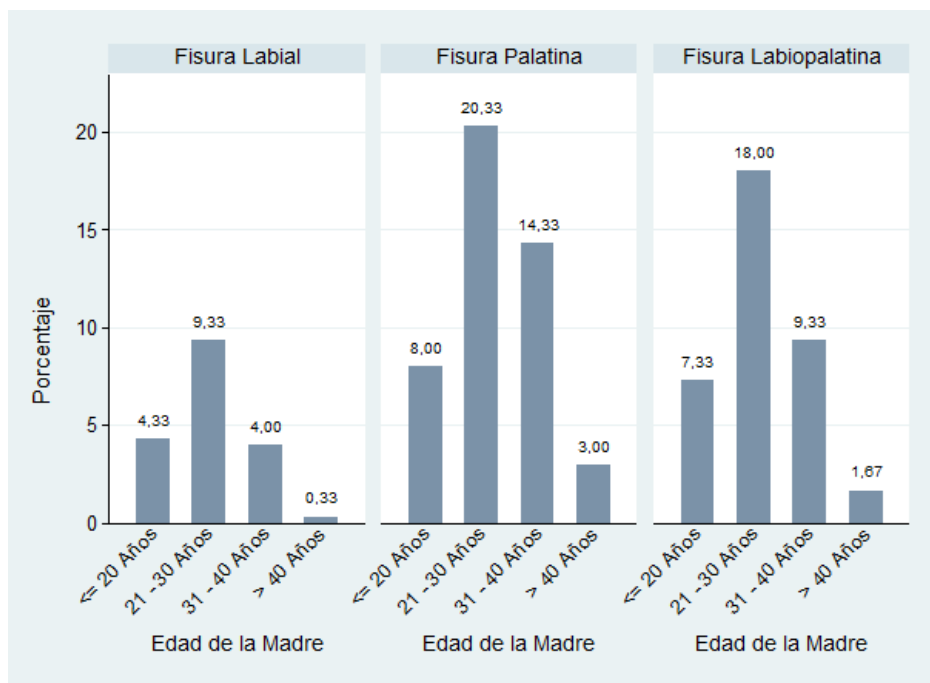


Gráfico 6: Distribución de la edad de la madre según el tipo de FO

Al realizar el test de χ^2 cuadrado se obtuvo un valor-p igual a 0,592, es decir, no se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que la edad de la madre no tiene relación con el tipo de FO de sus hijos.

5.7 RELACIÓN CON LA DIFERENCIA DE EDAD DE LOS PADRES

Con el fin de determinar si la diferencia de edad de los padres influye en el tipo de FO de sus hijos, se realizó un análisis entre la diferencia entre ellos, considerando tres categorías una en donde la madre es mayor, otra cuando los dos tienen la misma edad y la última cuando el padre es mayor. En este análisis se consideraron 298 registros, ya que es el número de niños en que sus dos padres consideraban la edad dentro de la muestra. La Tabla 13 muestra que en las parejas el 74,83% el hombre es mayor que la mujer, también se observa que cuando los padres tienen la misma edad y cuando el hombre es mayor, los hijos tienen FP en mayor porcentaje, mientras que cuando la madre es mayor, el porcentaje es mayor en los niños con FLP.

Diferencia de Edad de los Padres	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
Madre Mayor	9	16,98	20	37,74	24	45,28	53	100,00
Misma Edad	1	4,54	12	54,55	9	40,90	22	100,00
Padre Mayor	41	18,39	107	47,98	75	33,63	223	100,00
Total	51	17,11	139	46,64	108	36,24	298	100,00

Tabla 13: Frecuencia de la diferencia de edad de los padres según tipo de FO.

Como se observa en el Gráfico 7, la mayor cantidad de registros se encuentran en aquellos casos con diagnóstico de FP y que el padre era mayor a la madre, seguido por los niños con FLP y que el padre era mayor la madre.

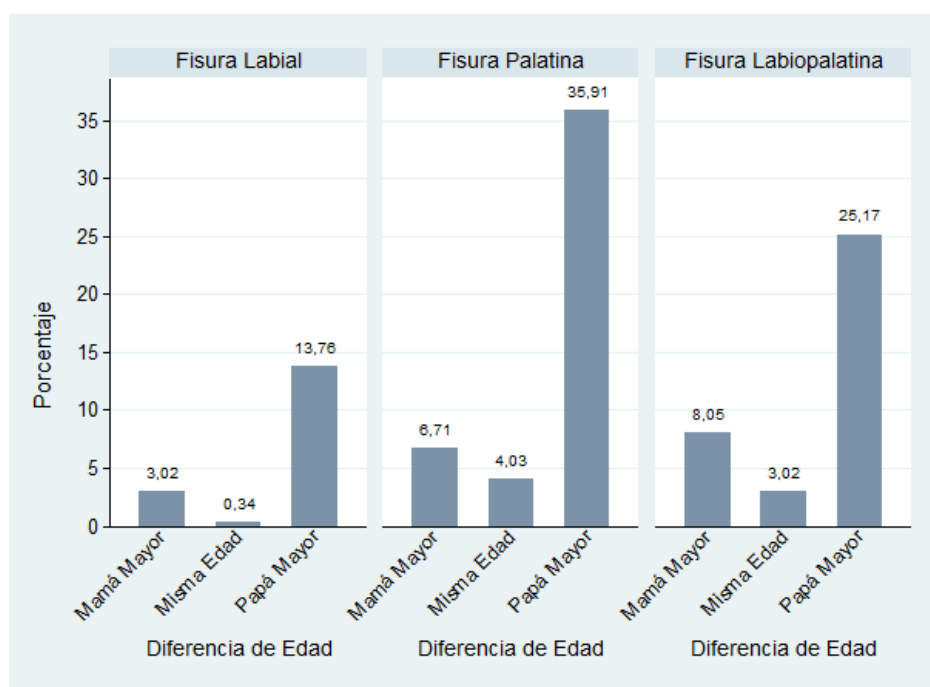


Gráfico 7: Distribución de la edad de los padres según tipo de FO.

Al realizar el test de χ^2 cuadrado se obtuvo un valor-p igual a 0,000, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que la diferencia de edad entre los padres sí tiene relación con el tipo de FO de sus hijos.

5.8 AÑO DE NACIMIENTO

Con el fin de determinar si el año de nacimiento de los pacientes influye en el tipo de FO se realizó un análisis en el que se consideraron 324 registros, ya que es el número de casos en que este parámetro estaba presente en la muestra. La Tabla 14 muestra la frecuencia de los casos según el año de nacimiento, los nacidos antes del año 2009 se contabilizaron en una sola categoría ya que eran muy pocos, se observa que los niños nacidos en los años 2009 o anterior, 2010, 2011, 2012 y 2013 la patología más frecuente fue la FP mientras que los nacidos en los años 2014 y 2015 la patología más frecuente fue FLP. En relación con los nacidos en el año 2016 es casi similar el porcentaje entre niños con FP y FLP y por último es importante destacar los nacidos en el año 2017 ya que la mayor frecuencia de casos presentan FL.

Año de Nacimiento	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		TOTAL	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
2006 - 2009	1	5,00	13	65,00	6	30,00	20	100,00
2010	3	10,71	13	46,43	12	42,86	28	100,00
2011	7	25,00	15	53,57	6	21,43	28	100,00
2012	1	2,17	28	60,87	17	36,96	46	100,00
2013	11	31,43	14	40,00	10	28,57	35	100,00
2014	11	17,19	26	40,63	27	42,19	64	100,00
2015	6	15,79	13	34,21	19	50,00	38	100,00
2016	11	22,92	19	39,58	18	37,50	48	100,00
2017	7	41,18	4	23,53	6	35,29	17	100,00
Total	58	17,90	145	44,75	121	37,35	324	100,00

Tabla 14: Frecuencia del año de nacimiento de los pacientes según el tipo de FO.

En el Gráfico 8 se observa la distribución del total de casos según año de nacimiento y diagnóstico orofacial.

Al realizar el test de χ^2 se obtuvo un valor-p igual a 0,008, es decir, se rechaza la hipótesis de independencia y por lo tanto se determina que el año de nacimiento de los pacientes sí tiene relación con el tipo de FO de los mismos.

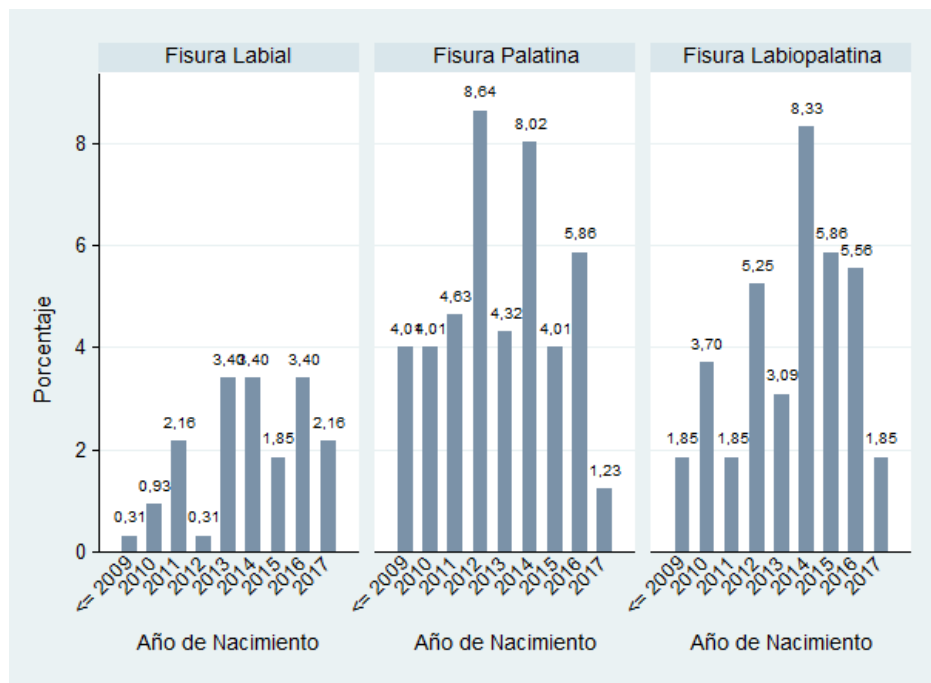


Gráfico 8: Distribución del año de nacimiento de los pacientes según tipo de FO.

5.9 ANÁLISIS DE LA CIUDAD DE PROCEDENCIA

En la Tabla 15, se observa las ciudades que más se repitieron dentro de la muestra. Solo se muestran aquellas ciudades que al menos tenían 10 casos representándolos. Se observa que las ciudades con más niños estudiados fueron Viña del Mar con 51 niños, Valparaíso con 41 Niños y Coquimbo con 29 niños.

CIUDAD	FISURA LABIAL		FISURA PALATINA		FISURA LABIOPALATINA		Total	
	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%
VIÑA DEL MAR	7	13,73	23	45,10	21	41,17	51	100,00
VALPARAISO	11	26,83	18	43,90	12	29,27	41	100,00
COQUIMBO	2	6,90	12	41,38	15	51,72	29	100,00
OVALLE	5	20,83	8	33,33	11	45,83	24	100,00
QUILPUE	6	27,27	9	40,91	7	31,82	22	100,00
LA SERENA	4	25,00	5	31,25	7	43,75	16	100,00
QUILLOTA	3	23,08	7	53,84	3	23,08	13	100,00
LA CALERA	1	9,09	7	63,64	3	27,27	11	100,00
SAN ANTONIO	4	36,36	4	36,36	3	27,27	11	100,00

Tabla 14: Frecuencia de las ciudades de procedencia más frecuentes de los pacientes según el tipo de FO.

6. DISCUSIÓN

Se han realizado variados estudios con el fin de encontrar un origen más concreto para el desarrollo de las FO. Sin embargo, cada vez, ha quedado más clara su multifactoriedad principalmente condicionada por una mezcla de factores tanto genéticos como medioambientales.

Respecto a la proporción de las presentaciones entre FP, FL, FLP en estudios realizados en Chile, Monasterio (26) indica una mayor prevalencia de FLP respecto a FP por nacidos vivos. Por otro lado, Cordero E. (73), y Sepúlveda G. et al. (7) indican una mayor prevalencia de FLP respecto a las FP, siendo un 47,1% - 41,04% y 43,1% - 29,4% respectivamente para los estudios mencionados, sin embargo, en este estudio se aprecia una mayor proporción para el diagnóstico de FP (45,26%) respecto a la FLP (37%).

Los casos asociados a síndromes los encontramos en menores porcentajes, lo que se condice con la literatura, donde se describe una proporción de 7:3 de FONS frente a FOS (8). De los 12 casos encontrados en la base de datos, Pierre Robin es el más frecuente, correspondiente a 8 personas, de las cuales, 6 presentan FP, contrario a la literatura donde se muestra al Síndrome Velocardiofacial más frecuente para FP (36). Por otro lado, se debe considerar las apreciaciones de la revisión sistemática realizada por Maarse et al. (45) quienes describen una mayor frecuencia de asociación de anomalías a la FP respecto a la FL y FLP, situación comparable con nuestro estudio

ya que las FP corresponden al 58%, sin embargo, respecto a este punto hay que considerar que debido al tamaño muestral de pacientes con FO, solo se permite hacer alcances y aseveraciones más que un análisis comparativo entre distintos estudios.

En nuestros resultados acerca del tipo de fisura según sexo, es esperable una mayor presentación de FO en hombres con un 55,96% frente a las mujeres con un 44,04% lo que se corresponde con el patrón de distribución como lo describe Hagberg et al. (27), Jensen et al. (42) y Cordero E. (73) de 62,5% - 37,5%, 61% - 39% y 56,6% - 43,4 % de hombres versus mujeres respectivamente. Sepúlveda G. et al. (7) por otro lado, si bien presenta en su estudio una muestra con mayor proporción de hombres (51%) respecto a mujeres (49%) esta no demuestra una diferencia significativa en comparación al resto de estudios.

Si analizamos el tipo de diagnóstico en relación con el sexo, recabamos en nuestro estudio que la fisura palatina es la más frecuente en las mujeres con un 56,94% y que en los hombres predomina la FLP con un 42,08%, así como lo describen otros autores en que la FL y FLP afecta más al género masculino, mientras que la FP afecta más al género femenino, tales como Cordero E. (73) quien describe a la FLP con una prevalencia del 57,5% para hombre y la FP con una prevalencia 53,26% para mujeres.

El HDGF se ubica en la V región por lo que, es de esperar, que la gran mayoría de los pacientes que acuden al servicio sean de esta misma región. Un 67,30% proviene de la V región, mientras que un 32,7% de la IV región. Estos valores no necesariamente significan que en esta última existen menos casos, sino que, por razones geográficas, de distancia y económicas no todos pueden viajar y acceder al servicio.

Una nueva variable a considerar de la cuales no se tenían antecedentes es la frecuencia de FO según las ciudades, tomando la consideración de que puede haber factores económicos asociados a la factibilidad de asistencia e ingreso al servicio, es relevante destacar desde la visión administrativa y de planificación del servicio que la mayor frecuencia de pacientes provienen de las ciudades de Viña del Mar y Valparaíso, con 51 y 41 pacientes respectivamente.

Encontramos una fuerte asociación entre la edad de los padres y el desarrollo de FO. El 43,85% de los casos tuvieron a sus hijos entre los 21 y 30 años, situación similar en el estudio de Cordero E. (73) quien describe un 48,11% para este rango de edad. Las madres más jóvenes tienen porcentajes de niños con FL mayores en relación con las con mayor edad que presentan más hijos con FP. Algunos estudios realizados en Chile han observado que existe mayor riesgo de desarrollar FO en madres con edades menores a los 20 años (7), mientras que en el estudio de Cordero E. (73) quien sitúa a este rango en el tercer lugar de frecuencia, sin embargo nuestro estudio muestra que el rango de mayor frecuencia seguido es el de 31 - 40 años con un 27,6% de los casos.

Un nuevo aporte al conocimiento entrega nuestro estudio, incorporando una variable no antes estudiada: la diferencia de edad de los padres. Hemos encontrado que en el 75% de los casos de FO el padre es mayor que la madre. Además, en esta misma situación el 47% presenta FP. En el caso que la madre sea mayor que el padre el 45% de los casos presenta FLP.

Este estudio cumple con ser un perfil de distribución de los pacientes con FO llegados la UFHDGF de Viña del Mar, considerando al respecto las variables obtenidas desde la base de datos anonimizada presente y de las que se destacan ciertas frecuencias a considerar y tener en cuenta sobre las políticas que se puedan dar en salud pública en torno a esta patología, destacando para estos fines las regiones y comunas de origen, además de la edad de los padres como posibles factores de riesgo para presentar un diagnóstico por sobre otro.

7. CONCLUSIONES

A través del presente estudio pudimos determinar un perfil de distribución de pacientes con fisuras orofaciales ingresados al Hospital Doctor Gustavo Fricke de Viña del Mar entre los años 2010 y 2017.

Los resultados obtenidos se condicen en su mayoría con los resultados obtenidos en otras investigaciones realizadas a lo largo del país y descritos en la literatura.

Hemos formulado una herramienta de importancia estadística, clínica y

administrativa para la unidad de fisurados, con la que el hospital puede contar para mejorar sus políticas públicas y de funcionamiento.

Las fisuras orofaciales son de gran importancia en nuestro país, son prioridad GES y como tales, esta investigación entrega un gran aporte a la realidad nacional, específicamente de la zona central: cuarta y quinta región.

8. LIMITACIONES

El estudio fue llevado cabo a través de una base de datos. Sin embargo, la calibración de los encargados de la recolección es desconocida. Toma gran relevancia este punto sobre todo en el tipo de FO, ya que cómo pudimos ver a lo largo del trabajo, la clasificación es variada y para efectos de este estudio solo se encasillaron en FL, FP y FLP.

Falta especificación del tipo de fisura, para poder enriquecer más el estudio y contrastar más profundamente con otras investigaciones. Información del lado en que se presenta la fisura pudiendo ser unilateral, o bilateral. Información sobre si es completa o incompleta. En caso de ser palatina, saber si se manifiesta en el paladar primario, si es submucosa o si es velar.

El diagnóstico sindrómico final, es confirmado mediante una genetista. Por lo que la frecuencia de síndromes podría estar alterada y encontrar nuevos síndromes no detectados en el primer examen o que haya un sobrediagnóstico.

9. SUGERENCIAS

Se recomienda para próximas investigaciones dentro del HDGF o en otras partes, que el investigador construya por sí mismo la base de datos, pero en base a fichas clínicas. La ficha clínica es elaborada posterior a la primera cita de examen e incluye otras variables que también podrían ser de interés.

Se sugiere extender el estudio e incorporar datos relacionados al tratamiento quirúrgico, fonoaudiológico, psicológico u ortodóncico. Además se sugiere incluir ciertas variables de interés como lo son los antecedentes genéticos familiares de los

pacientes, así también como mayor especificación del diagnóstico de fisura (uni o bilateralidad).

Además, es necesario realizar los protocolos internos del HDGF y en general de los servicios públicos con meses de anticipación ya que muchas veces estos tardan más de lo presupuestado y pueden aplazar el inicio de la investigación.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Meruane M, Smok C, Rojas M. Desarrollo de Cara y Cuello en Vertebrados. *Int J Morphol.* 2012;30:1373–88.
2. Cordero Carrasco E, Correa Hernández S, Pantoja Parada R. Prevalence of Patients With Cleft Lip and Palate who were Treated at the San Borja Arriarán Clinical Hospital in Santiago Chile, within the AUGE Healthcare Plan. *Int J Odontostomatol.* 2015;9:469–73.
3. Pública M de SS de S, Enfermedades D de P y C de, Bucal D de S. Guía clínica AUGE: fisura labiopalatina.
4. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009/09/15. 2009;374(9703):1773–85.
5. Salud M de. Ley 19.966.
6. Poblete-Vargas S, Castillo-Laborde C. Determinación de prioridades para la evaluación de tecnologías sanitarias. *Rev Med Chil.* 2014;142:22–6.
7. Sepúlveda Troncoso G, Palomino Zúñiga H, Cortés Araya J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac.* 2008;30:17–25.
8. NAZER H J, RAMÍREZ R MC, CIFUENTES O L. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Med Chil.* 2010;138:567–72.
9. Kadir A, Mossey PA, Blencowe H, Moorthie S, Lawn JE, Mastroiacovo P, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Birth Prevalence of Orofacial Clefts in Low- and Middle-Income Countries. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017 Sep;54(5):571–81.
10. OPS OP de la S. CIE-10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. 1995;Vol. 1.
11. Nazer J, Hubner ME, Catalan J, Cifuentes L. Incidence of the cleft lip and palate in the University of Chile Maternity Hospital and in maternity Chilean participating in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations

- (ECLAMC). *Rev Med Chil*. 2001 Mar;129(3):285–93.
12. Moreno MA. Fisura palatina submucosa Cuando un diagnóstico precoz influye en la evolución de una patología.
 13. Cassinelli Agustina, Pauselli Nadia, Piola Agustina, Martinelli Claudia, Alves de Azeved José L BMP et al. Red nacional para la atención de niños/as con fisuras orales: organización, funcionamiento y primeros resultados.
 14. Kosowski TR, Weathers WM, Wolfswinkel EM, Ridgway EB. Cleft palate. *Semin Plast Surg*. 2013/11/02. 2012;26(4):164–9.
 15. MINSAL. Guía Clínica Fisura Labiopalatina. 2009;
 16. Ferraris MEG de. Histología, embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 2009;
 17. Edward S. Tobias, Michael Connor MF-S. *Essential medical genetics*. 2011;241–60.
 18. Siré Gómez A, Albornoz López del Castillo C, Crespo Guerra MC, Vergara Predia L. Consideraciones etiológicas sobre la fisura labiopalatina. Vol. 2, *Revista Archivo Médico de Camagüey*. scielo; 1998. p. 0.
 19. Yoon AJ, Pham BN, Dipple KM. Genetic Screening in Patients with Craniofacial Malformations. *J Pediatr Genet*. 2016 Dec;5(4):220–4.
 20. Cisneros Domínguez G, Bosch Núñez AI. Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas. Vol. 18, *MEDISAN*. scielo; 2014. p. 1293–7.
 21. van Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuijpers-Jagtman AM, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):502–7.
 22. Beaty TH, Hetmanski JB, Zeiger JS, Fan YT, Liang KY, VanderKolk CA, et al. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. *Genet Epidemiol*. 2002 Jan;22(1):1–11.
 23. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, Lammer EJ, Finnell RH, Rosenquist TH. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology*. 2002 Nov;13(6):625–30.
 24. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, Murray JC, Taylor JA, Saugstad OD, et al. Cleft palate, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal exposures:

- assessing gene-environment interactions in case-parent triads. *Genet Epidemiol.* 2003 Dec;25(4):367–74.
25. Zamora Linares CE. Algunos factores relacionados con la herencia en niños con fisuras labiopalatinas . Vol. 86, *Revista Cubana de Pediatría . scielocu ;* 2014. p. 454–61.
 26. Monasterio A. L, Ford M. A, Eugenia Tastets H. M. Fisuras Labio Palatinas. Tratamiento Multidisciplinario. Vol. 27, *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2016. 14-21 p.
 27. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998 Jan;35(1):40–5.
 28. Tovani-Palone MR, Saldias-Vargas VP. Factores genéticos y fisuras orofaciales no sindrómicas. *Rev la Fac Med Vol 64, Núm 2 (2016)DO -* 1015446/revfacmed.v64n253551. 2016 Apr 1;
 29. Paredes A M, Carreño Z H, Solá A JA, Segú C J, Palomino Z H, Blanco C R. Asociación entre el fenotipo fisura labiopalatina no sindrómica y marcadores de microsatélite ubicados en 4q. Vol. 127, *Revista médica de Chile. scielo;* 1999. p. 1431–8.
 30. Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano.
 31. Rincón R. RJ, Suazo J, Blanco C. R. Análisis molecular de Sonic hedgehog (Shh) en la etiología de la fisura labiopalatina no sindrómica en tríos caso-progenitores chilenos. Vol. 24, *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia. scielo;* 2012. p. 110–20.
 32. Allori A, B Mulliken J, Meara J, Shusterman S, R Marcus J. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. Vol. 54, *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association.* 2015.
 33. Kernahan D. The striped Y a symbolic classification for cleft lips and palate. *Plast Reconstr Surg.* 1971;):469–70.
 34. Millard D. *Cleft Craft: the Evolution of its Surgery.* 1977;
 35. Monasterio L., Tastets M. CA. Tratamiento interdisciplinario de las fisuras labio palatinas. Vol. 35, *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana. scielo;* 2008. p. 91.
 36. Rossell Perry P. Nueva clasificación de severidad de Fisuras Labiopalatinas del

- Programa Outreach Surgical Center Lima - Perú . Vol. 23, Acta Médica Peruana . scielo ; 2006. p. 59–66.
37. El-Kassaby MA, Abdelrahman NI, Abbass IT. Premaxillary characteristics in complete bilateral cleft lip and palate: A predictor for treatment outcome. Vol. 3, Annals of Maxillofacial Surgery. India; 2013. p. 11–9.
 38. Mossey PA, Modell B. Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. Front Oral Biol. 2012;16:1–18.
 39. Mossey PA, Castilla E. WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies (2001 : Bauru, Brazil), Mossey, Peter A, Catilla, Eduardo E, WHO Human Genetics Programme & WHO Meeting on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies (3rd : 2001 : Bauru, Brazil). (20. 2001;
 40. Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. J Med Assoc Thai. 2015 Aug;98 Suppl 7:S11-21.
 41. Nazer H J, Cifuentes O L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010 . Vol. 142, Revista médica de Chile . scielocl ; 2014. p. 1150–6.
 42. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. Cleft Palate J. 1988/07/01. 1988;25(3):258–69.
 43. Group IW. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). Cleft Palate Craniofac J. 2011 Jan;48(1):66–81.
 44. Abdollahi Fakhim S, Shahidi N, Lotfi A. Prevalence of Associated Anomalies in Cleft Lip and/or Palate Patients. Iran J Otorhinolaryngol. 2016/06/10. 2016;28(85):135–9.
 45. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink van der Molen AB, van den Boogaard MJ. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? J Med Genet. 2012/08/15. 2012;49(8):490–8.

46. Wyszynski DF, Sarkozi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: methodological issues. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006/01/13. 2006;43(1):1–6.
47. Venkatesh R. Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J Plast Surg*. 2009 Oct;42 Suppl:S51-5.
48. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000/02/12. 2000;37(1):41–7.
49. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004/05/21. 2004;41(3):244–9.
50. Pereira A V, Fradinho N, Carmo S, de Sousa JM, Rasteiro D, Duarte R, et al. Associated Malformations in Children with Orofacial Clefts in Portugal: A 31-Year Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018/04/05. 2018;6(2):e1635.
51. Sarkozi A, Wyszynski DF, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: findings in the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *BMC Oral Health*. 2005/06/30. 2005;5:4.
52. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998/02/05. 1998;75(2):126–37.
53. Mitchell LE, Beaty TH, Lidral AC, Munger RG, Murray JC, Saal HM, et al. Guidelines for the design and analysis of studies on nonsyndromic cleft lip and cleft palate in humans: summary report from a Workshop of the International Consortium for Oral Clefts Genetics. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002/01/05. 2002;39(1):93–100.
54. Wong FK, Hagg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J*. 2004/10/14. 2004;10(5):331–6.
55. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet*. 1970/05/01. 1970;22(3):336–52.
56. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet*. 1985/04/01. 1985;20(4):585–95.
57. Milerad J, Larson O, Ph DD, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics*.

- 1997/08/01. 1997;100(2 Pt 1):180–6.
58. Cohen MMJ. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J.* 1978 Oct;15(4):306–28.
 59. Fryns J-P, de Ravel T.J.L. London Dysmorphology Database, London Neurogenetics Database and Dysmorphology Photo Library on CD-ROM [Version 3] 2001R. M. Winter, M. Baraitser, Oxford University Press, ISBN 019851-780, pound sterling 1595. *Hum Genet.* 2002 Jul;111(1):113.
 60. Burdick AB. Genetic epidemiology and control of genetic expression in van der Woude syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl.* 1986;2:99–105.
 61. Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod.* 2004 Feb;26(1):17–24.
 62. Evans M. G, Poulsen R. R, Bujes M. A, Estay R. A, Escalona M. J, Aguilar V. J. Síndrome de Goldenhar asociado a embarazo . Vol. 69, *Revista chilena de obstetricia y ginecología . scieloccl ;* 2004. p. 464–6.
 63. MARTELLI-JÚNIOR H, de MIRANDA RT, FERNANDES CM, BONAN PRF, PARANAÍBA LMR, GRANER E, et al. Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis. *J Appl Oral Sci.* 2010 Mar 18;18(6):646–9.
 64. Véliz-Mendez S, González-Escobar L, Leiva-Villagra N, Agurto-Veas P. Manifestaciones clínicas del espectro óculo aurículo vertebral. Vol. 28, *CES Odontología. scieloco;* 2015. p. 76–85.
 65. Rosa RFM, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(1):111–20.
 66. Saldarriaga W, Rengifo-Miranda H, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):129–36.
 67. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JCPB, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015 Aug;35(8):801–9.
 68. Lewyllie A, Roosenboom J, Indencleef K, Claes P, Swillen A, Devriendt K, et al. A Comprehensive Craniofacial Study of 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dent Res.*

- 2017 Nov;96(12):1386–91.
69. Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 Years of Study. Vol. 14, Developmental disabilities research reviews. 2008. p. 3–10.
 70. Ricks JE, Ryder VM, Bridgewater LC, Schaalje B, Seegmiller RE. Altered mandibular development precedes the time of palate closure in mice homozygous for disproportionate micromelia: an oral clefting model supporting the Pierre-Robin sequence. *Teratology*. 2002 Mar;65(3):116–20.
 71. Andrews S, Sam M, Krishnan R, Ramesh M, Kunjappan SM. Surgical management of a large cleft palate in a Pierre Robin sequence: A case report and review of literature. Vol. 7, *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. India; 2015. p. S718-20.
 72. Prows CA, Bender PL. Beyond Pierre Robin sequence. *Neonatal Netw*. 1999 Aug;18(5):13–9.
 73. E C. Perfil epidemiológico de los pacientes con fisuras labio-máxilo-palatina no sindrómicas atendidos en el Hospital Clínico San Borja Arriarán durante el periodo 2005-2015.