

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN - LEON**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**



MONOGRAFÍA

PREVALENCIA DE FISURA LABIO ALVEOLO PALATINA EN NEONATOS CUYAS MADRES UTILIZARON FARMACOS O SUSTANCIAS TERATOGENICAS DURANTE EL PRIMER TRIMESTE DE LA GESTACIÓN EN EL HEODRA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2005 – JUNIO 2013

AUTOR:

- Br. Armando Sebastián Rugama

TUTOR: Kenneth Maynard Escobar

Agradecimientos

En primer lugar quería agradecerle a Dios por haberme dejado culminar esta etapa de mi vida, en segundo a mi familia por todo el apoyo que me han dado para poder culminar mis estudios y por todo el esfuerzo, a mi tutor de monografía y profesores que me ayudaron en la elaboración de esta monografía y a mis amigos por su apoyo incondicional.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	11
MARCO TEÓRICO	12
1-Malformaciones congénitas	12
1.1Causas de los defectos congénitos.....	12
1.2Tipos de anomalías congénitas.....	16
2- Conceptos Básicos:	19
3- Fisura labio alveolo palatina (FLAP).....	19
3.1 Epidemiología.....	20
3.3 Patogenia	21
3.4 Clasificación FLAP	21
3.5 Tratamiento.....	22
4- Embriología enfocada a FLAP	25
4.1 Formación de la cara	25
4.2 Mecanismo de las soldaduras de los mamelones faciales	28
4.3 Malformaciones faciales (embriología).....	29
4.4 Embriología y etiopatogenia del FLAP	30
5- Teratogenecidad.....	32
5.1 Principios de teratogenecidad.....	32
5.2 Mecanismo de los teratógenos.....	33
5.3 Teratógenos Farmacológicos.....	34
5.4 Fármacos teratogénicos según su función	38
5.6 Teratogenecidad de los antiepilépticos.....	42
6-Embarazo y patologías preexistentes relacionadas al FLAP	44
7-Papel del Acido fólico.....	48
MATERIAL Y METODO.....	51
Recolección de la información:.....	52
Plan de tabulación y análisis:	52
Variables.....	52
Operacionalización de variables.....	53
RESULTADOS	56

DISCUSIÓN DE DATOS	64
CONCLUSIONES.....	65
RECOMENDACIONES.....	66
BIBLIOGRAFIA	67
ANEXOS	69
Gráficos	69
N°1.....	69
N°2.....	69
N°3.....	70
N4	71
Ficha de recolección de datos.....	71
Cartas de Autorización.....	72

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas son consecuencia de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal y representan un problema de salud pública por su impacto, incidencia y consecuencias para la persona que lo padece, para su familia y para la sociedad.

Las malformaciones congénitas constituyen una de las principales causas de mortalidad infantil en 22 de 28 países de Latinoamérica, ocupando del segundo al quinto lugar entre las causas de óbitos y del 2% - 27% de la mortalidad infantil.

Sin embargo, debido a la escasez de datos sobre la frecuencia, características e impacto de las malformaciones congénitas este problema no es tratado con la debida relevancia, desde el punto de vista de salud pública.

La fisura labio alveolar palatina es un problema de interés creciente en el contexto del crecimiento y desarrollo pediátrico, varios investigadores han demostrado una asociación entre este defecto y la prevalencia significativa de morbilidades como: otitis media a repetición, pérdida de la audición, neumonías infecciosas, fallo del medro, alteraciones del lenguaje, además problemas de aceptación personal como de grupo, por lo que requiere una prevención primaria como secundaria y en algunos casos terciaria por las secuelas físicas y psicológicas que puede dejar este defecto.

Por tanto la fisura labio alveolar palatina son entidades congénitas de alta complejidad, en donde se involucran diferentes aspectos: embriológico, anatómico, patológico, fisiológico y estético. Por lo tanto es necesario estudiarla en toda su integridad para ofrecer una clara concepción general y detallada del problema.

Aproximadamente un 3% de los neonatos presentan graves malformaciones múltiples o localizadas, incluyendo la Fisura Labio Alveolar Palatina. Entre el 50 al 60% de los casos no se conoce etiología.

Su importancia radica en tratarse de un problema frecuente (15 de cada 1.000 recién nacidos) y grave; ya que puede comprometer a órganos vitales, causando la muerte y en aquellos que logran sobrevivir, requerir tratamientos largos y costosos.

Labio leporino y paladar hendidos, son una de las malformaciones congénitas relativamente frecuentes al 15% de todas las mal formaciones.

En el país se desconoce cuáles son los factores de riesgo involucrados en la génesis de este problema, la frecuencia con la que se presenta este defecto en nuestra población, así como su morbilidad asociada, con lo que se evidencia una falta de datos epidemiológicos sobre esta patología.

Uno de los factores que más se ha estudiado sobre la aparición de malformaciones congénitas es el efecto teratógeno de fármacos que son suministrados durante el embarazo.

Durante décadas se ha pensado que la placenta constituía una barrera protectora para el feto frente a los efectos adversos de los fármacos administrados a mujeres durante el período de gestación. La demostración de los terribles efectos teratógenos de la talidomida en el pasado siglo cambió este concepto de forma dramática. En general, el uso de la mayor parte de los fármacos durante el embarazo no es recomendable. Sin embargo, diferentes situaciones hacen necesario el empleo de medicamentos, ya sea para mantener la salud de la madre o para inducir efectos favorables en el desarrollo fetal. Frecuentemente existe el temor y/o dudas por las embarazadas, e incluso por parte del personal de salud, con respecto al empleo de fármacos durante la gestación. De los riesgos asociados al uso de medicamentos durante la gestación, el que suele ser más preocupante es la posible aparición de malformaciones congénitas en la descendencia.

Los mecanismos de lesión embrio-fetal son múltiples, tales como la acción que pueden producir sobre el material hereditario, las alteraciones del crecimiento de los tejidos, detección o modificación de la morfogénesis normal y destrucción celular. Por su parte, la variabilidad en la expresión del potencial teratogénico de un medicamento depende de factores como: la dosis consumida, período del embarazo en que se administró, la interacción con otros factores ambientales (multiterapia, etc.) y la susceptibilidad individual de la madre y el feto.

Los medicamentos constituyen el recurso más empleado en la historia de la medicina. El incremento del número de productos farmacológicos disponibles y la información creciente acerca de su efectividad y seguridad son un efecto del desarrollo científico-técnico de la sociedad actual. Según estudios realizados, la mujer consume entre 4 y 10 drogas distintas durante el embarazo, con el resultado de que hoy el feto presenta tanto riesgo por el uso de medicamentos bien intencionados, como por complicaciones que pueden ocurrir durante el embarazo y/o trabajo de parto. Se relacionan los eventos cronológicos morfológicos y funcionales del desarrollo embriológico y fetal por semanas de gestación, así como los probables efectos de una serie de fármacos con riesgo potencial de producir afectación embrio- fetal y en recién nacidos.

En la actualidad se ha probado menos de 30 drogas que hayan demostrado ser teratogénicos a dosis clínicas y de ellas son muy pocas las que se mantienen en el mercado con fines clínicos. Dentro de esta lista podemos citar fármacos como los inhibidores de la ECA, litio, hipoglucemiantes orales, warfarina y al menos tres de los anticonvulsivantes de mayor uso: Valproato, Carbamazepina y Fenitoína, fue precisamente durante finales de la década de los setentas y a inicios de los ochentas que se comenzó a detectar que las drogas anticonvulsivantes de mayor uso aumentaban malformaciones tipo microcefalia, retardo de crecimiento y otras anomalías de cara y dedos en infantes expuestos a estos medicamentos durante el embarazo.

Ante este panorama, es evidente el riesgo obstétrico que se corre cuando se suministra fármacos en embarazadas ya sea para tratar de mejorar la condición de salud de la madre o del neonato y que en algunos casos es imposible retirar el fármaco como en casos de epilepsias, convulsiones etc...

Suleiman y Hamzah, realizaron un estudio acerca de la prevalencia de FLAP en Sudan entre 1997 -2000 demostrando una prevalencia de 0.9 por 1000 habitantes, además reportan mayor número de casos en el sexo femenino con 10:3 con respecto al sexo masculino.

El 54% tenía labio leporino y paladar hendido; el 30%, solo paladar hendido, el 16 %, sólo labio leporino. Antoszewski, B. y Kruk-Jeromin, J. (1998) analizaron la prevalencia del labio leporino entre 1981 - 1985 estudiando 321,723 nacidos vivos y encontrando 267 niños, con

una prevalencia de 2 por 1000 nacidos vivos, además se observó que el paladar hendido es más frecuente y que labio leporino es menos frecuente.

Siendo el paladar hendido más frecuente en niñas que en niños 68:44 y el labio leporino completo con paladar hendido más frecuente en niños que en niñas 66:38. Gregg, T. Boyd, D., and Richardson A. (1994), en *British Journal of Orthodontics* realizaron un estudio en el norte de Irlanda en enero de 1980 a diciembre del 1990 en el cual nacieron 398 bebés con labio leporino y paladar hendido, reportando una prevalencia de 1.28 por 1000 nacidos vivos. Con una distribución del 56% en el sexo masculino y 44% en el sexo femenino.

L. Park-Wyllier, de la facultad de farmacología de la Universidad de Toronto Canadá, encontraron que en 184 embarazadas expuestas a prednisona no presenta riesgo de teratogenicidad a pesar que esta situación se ha comprobado en animales quienes tienen un riesgo 3.4 veces mayor para labio leporino Rooij, Ocké, y Col realizaron un estudio en Holanda entre 1998-2000 con 174 madres con hijos con labio leporino con o sin paladar hendido y 203 madres con hijos sin anomalía, concluyeron que con el uso de ácido fólico antes de las primeras cuatro semanas y ocho semanas después de la concepción hay una disminución de riesgo en un 47%, comparadas con las madres que no utilizaron el ácido fólico.

N. Natsume, T. Kawal, y Col realizaron un estudio de casos y controles con 306 mujeres que tuvieron bebés con labio leporino y 306 mujeres que tuvieron bebés sanos en la misma área y mismo período encontraron que 48 bebés con labio leporino tenían antecedentes familiares y en el grupo de bebés sin anomalía tuvo 7 casos con antecedentes familiares.

En ámbito nacional

Aunque en Nicaragua se desconocen las cifras exactas de la cantidad de niños que nacen con este tipo de afectaciones, el país es visitado con frecuencia por brigadas médicas que realizan operaciones correctivas de forma masiva.

En el hospital materno infantil Fernando Vélez Paiz se han realizado Jornadas Quirúrgicas para tratar Fisura de Labio y Paladar Hendido 2012, en la cual se pretende atender a alrededor de 900 pacientes.

Martha Balladares, coordinadora de la jornada y jefa de Cirugía Plástica y Reconstructiva de Niños Quemados del hospital materno infantil Fernando Vélez Paiz, manifestó que todavía están en el proceso de captación de casos y hasta el momento se han programado 58 intervenciones quirúrgicas.

“Tenemos aproximadamente unos 22 pacientes mayores de edad que generalmente son excluidos de otras brigadas médicas. Esta es la única que las realiza”, apuntó Balladares.

Un total de 63 pacientes con problemas de labio leporino y paladar hendido fueron operados por miembros del Movimiento Médico Sandinista, personal de salud del Hospital Fernando Vélez Paiz y por los miembros de la brigada de Estados Unidos Fundación Healing The Children.

La doctora Martha Balladares, cirujana plástica del Hospital Fernando Vélez Paiz, informó que en total se valoraron a 123 pacientes pero que solamente se clasificaron a 63 niños, niñas, adolescentes y adultos para ser intervenidos quirúrgicamente.

Destacó además que los médicos brindaron 900 consultas odontológicas con su respectivo tratamiento, limpieza y restauraciones dentales en el caso que lo requería. El cincuenta por ciento de las atenciones odontológicas fueron niños y niñas con capacidades diferentes.

A lo largo de 18 años la organización benéfica ha practicado estas cirugías durante las 120 jornadas médicas que se han llevado a cabo en el interior del país, pero ahora con este programa se podrán estar haciendo de manera permanente.

Considerando que la Fisura Labio Alveolo Palatina es un defecto anatómico visto desde la antigüedad, tanto en países desarrollados como en los países subdesarrollados, es un problema que adquiere relevancia, ya que a pesar del paso del tiempo todavía presenta en los pacientes y constituye una causa importante de consulta.

Nicaragua no es ajeno a tal problemática ya que son defectos anatómicos congénitos vistos muy comúnmente en niños, según datos del Ministerio de Salud (MINSAL) , las malformaciones congénitas se ubican entre las primeras 10 causas de egresos hospitalarios en niños menores de un año (ambos sexos), el labio leporino y la fisura palatina representan alrededor del 15% de estas afecciones.

Este defecto puede presentarse como una entidad "única (labio leporino o paladar hendido) o combinada, de causa multifactorial no del todo comprendidas y establecidas tales como uso de medicamentos, antecedentes familiares, causas genéticas, uso de drogas, edad materna etc. Así mismo, se conoce que predispone a afecciones nutricionales (específicamente desnutrición, por las dificultades en la deglución, de adaptación, del lenguaje, enfermedades infecciosas, etc.).

Sin embargo, a pesar de la magnitud y relevancia del problema, la población infantil nicaragüense no ha sido objeto de estudios, desconociendo cuáles son en Nicaragua, los factores predisponentes y las complicaciones que pueden presentarse en estos pacientes.

Por este hecho se considera trascendente la realización de una investigación que demuestre la realidad del problema, mostrando así los factores de riesgo más comúnmente asociados en la aparición de fisura labio alveolo palatina en estos pacientes, a la vez se identificarán las patologías más frecuentemente asociadas en los pacientes con este defecto.

Con este estudio se pretende lograr una mejor descripción del problema, y así se obtendrá una base de referencia para estudios posteriores con el cual se estarán beneficiando a futuros profesionales del área de salud para brindarles más documentación existente que ayude a reforzar sus investigaciones para facilitar el abordaje precoz de éstas y contribuir a la prevención, atención integral y a la calidad de vida.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Establecer la prevalencia de tipos de FLAP en neonatos cuyas madres consumieron fármacos o sustancias teratogénicas reconocidas por la FDA durante el primer trimestre de la gestación en el HEODRA, en el período comprendido enero 2005 a junio 2013.

Objetivos específicos:

1. Establecer la prevalencia y tipo de FLAP según edad de la madre.
2. Establecer la prevalencia y tipo de FLAP según y Sexo del neonato.
3. Mencionar los fármacos o sustancias teratogénicas reconocidas por la FDA, utilizadas durante el primer trimestre de gestación por madres de neonatos con FLAP.
4. Relacionar el tipo de fármaco o sustancia teratogénica utilizada durante el primer trimestre de gestación, de acuerdo a su categoría, con el tipo de FLAP de los neonatos.

MARCO TEÓRICO

1-Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas, constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil por su elevada frecuencia, así como por las repercusiones estéticas, funcionales, psicológicas y sociales que implican.⁽²⁰⁾

En 1866 Gregorio Mendel estableció con sus “Leyes de la Herencia”, la ciencia genética, pero su aplicación en humanos se ha realizado hasta el siglo XX, es decir, que hubo que pasar decenas de años para que ayudados por la causalidad en algunos casos y mediante investigación intencionada en otros, se hiciera la luz en algunos aspectos de éste problema.⁽²⁰⁾

Según la OMS es una anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple. La definición anterior nos sirve, para diferenciar la malformación, de la disrupción provocada por un factor extrínseco que actúa sobre un tejido u órgano previamente normal en su desarrollo) y de las deformaciones (defecto morfológico secundario a fuerzas mecánicas que afectan el desarrollo).^(20,13)

Su frecuencia es de 2 a 3% en los recién nacidos vivos, y es mayor cuando se estudian los óbitos y los abortos. La incidencia a nivel mundial de defectos congénitos al nacimiento oscila 15-16 por 100 recién nacidos, la incidencia de desórdenes congénitos severos que pueden causar la muerte prematura o enfermedades crónicas durante su vida es de 43 x 1000 recién nacidos.⁽²⁰⁾

1.1 Causas de los defectos congénitos

Las malformaciones fetales son hoy día, la segunda causa de morbilidad perinatal, después del parto prematuro en los países desarrollados.⁽²⁰⁾

Sin embargo en América Latina la primera es el parto prematuro, después el retraso del crecimiento y la tercera, las malformaciones congénitas.⁽¹¹⁾

Teniendo en cuenta que la frecuencia de dichas malformaciones es alta, así, podemos afirmar que:

1. La mitad de los abortos espontáneos son debidos a defectos cromosómicos incompatibles con la vida.
2. Un 30% de la mortalidad infantil es secundaria a alteraciones genéticas. Las grandes malformaciones son la segunda causa de muerte en los menores de un año.
3. El 5% de los recién nacidos presentan defectos genéticos.
4. Un tercio de los ingresos hospitalarios periódicos lo son por razones genéticas.
5. Cada individuo es portador de 5 a 8 genes con defectos genéticos, teniendo cada pareja la posibilidad de engendrar anomalías genéticas en el 3% de los hijos.⁽²⁾

Los principales factores de riesgo están constituidos por el antecedente de un hijo afectado, padre o madre afectado o enfermedades clínicas maternas como la diabetes, epilepsia, hipertensión, asma entre otras. Puede disminuirse el riesgo de enfermedades del tubo neural (mielomeningocele, anencefalia o hidrocefalia) mediante la administración, en la etapa pre y post concepcional, de un suplemento de ácido fólico o complejos multivitamínicos que lo contengan.⁽²⁰⁾

Hay algunas investigaciones que indicarían que también el ácido fólico podría reducir el riesgo de otras anomalías congénitas como defectos cardíacos, urinarios, FLAP, etc.⁽¹³⁾

En la gran mayoría de las malformaciones congénitas (50%-60%) no es posible conocer la causa del defecto, entre 20% - 25% son de etiología multifactorial (factores genéticos y ambientales); 7% a 10% son provocadas por agentes meramente ambientales; entre 7% - 8% son debidas a genes mutantes (mendelianas o mono génicas) y entre 6% - 7% son de etiología cromosómica.⁽¹³⁾

La transmisión de las enfermedades genéticas se puede producir de tres formas: anomalías cromosómicas, trastornos mono génicos y trastorno complejo resultado de la integración de múltiples genes y factores ambientales.⁽²⁰⁾

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS: Sólo representan un 10% de las malformaciones detectadas al momento del nacimiento. La más frecuente es el síndrome de Down. Esta enfermedad está directamente relacionada con la edad materna avanzada en la mayoría de

los casos. Son responsable de la mitad de los abortos espontáneo. Un buen asesoramiento preconcepción incluye la sugerencia de que la maternidad se produzca antes de los 35 años de edad.⁽²⁰⁾

ANOMALÍAS GENÉTICAS: Aparecen en el 20% de las anomalías congénitas y se producen por la alteración de un sólo gen. El gen alterado puede ser dominante o recesivo. Los genes dominantes por ejemplo, son causa de acondroplasia. Los factores de riesgo asociados a anomalías genéticas son la consanguinidad, un hijo previo afectado, padre o madre afectados o edad paterna avanzada. Un asesoramiento preconcepción adecuado podría reducir en un 10% la aparición de enfermedades de origen genético en familias afectadas.⁽²⁰⁾

ANOMALÍAS DE CAUSA MULTIFACTORIAL O POLIGÉNICAS: Se desconoce cuál es el mecanismo de esta anomalía y corresponde al 65% de defectos congénitos.⁽²⁰⁾

La incidencia es 2-4% de la población. Es difícil o casi imposible determinar el riesgo de contraer una enfermedad multifactorial cuando existe un hijo afecto se calcula que la posibilidad de que otro descendiente esté afecto sea del 5%. El número de malformaciones secundarias a noxas exógenas (drogas, medicamentos, alcohol, tabaco, etc.) o teratógenos es mínimo, y por ello se han propuesto muchas teorías para explicar el origen de estas malformaciones.⁽²⁰⁾

El origen poligénico está basado en la idea de que una malformación depende de varios lugares genéticos.⁽²⁰⁾

La hipótesis multifactorial sugiere varias alternativas, en particular la enfermedad genética como interacción de factores intrínsecos y extrínsecos.⁽²⁰⁾

La sinergia ambiental sugiere que varios factores no teratogénicos en sí mismos pueden en determinadas circunstancias provocar una malformación.⁽²⁰⁾

En esta categoría se encuentran la mayoría de las cardiopatías congénitas, anomalías de tubo neural (espina bífida, anencefalia).⁽²⁰⁾

Existen algunas enfermedades en la madre que aumentan los riesgos en su descendencia de padecer defectos congénitos. El caso más estudiado es la diabetes materna.⁽²⁰⁾

Las mujeres diabéticas tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de que sus hijos presenten algún tipo de malformación en el momento del nacimiento que la población general. Las enfermedades más frecuentes son alteraciones cardíacas, del sistema nervioso central y esquelético.⁽²⁰⁾

El buen control de los niveles de glicemia en el período preconcepción y del primer trimestre del embarazo, disminuye los riesgos a los valores de la población general. También la epilepsia, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo y fenilcetonuria presentan mayor riesgo de anomalías congénitas que pueden disminuirse mediante un buen control clínico de la enfermedad de base.⁽²⁰⁾

Anomalías de origen ambiental Están asociadas con el 10% de los defectos congénitos. Todas son prevenibles. Incluye las malformaciones provocadas por agentes farmacológicos, alcohol, radiaciones, infecciones. Las infecciones que se sabe que pueden ser causa de malformaciones son la rubéola, varicela, citomegalovirus, toxoplasmosis y algunos virus menos frecuentes. La rubéola es una de las causas infecciosas más frecuentes de malformación congénita. En la toxoplasmosis no existe vacunación, pero se pueden adoptar medidas higiénicas dietéticas que disminuyen el riesgo de enfermedad en un 50%.⁽²⁰⁾

La exposición a medicamentos, alcohol y rayos X también están relacionadas con malformaciones congénitas. Cabe recalcar que las dosis de rayos X usadas en los estudios diagnósticos habituales se encuentran muy por debajo de las potencialmente peligrosas de causar malformaciones.⁽²⁰⁾

Agentes químicos representan alrededor del 4% de las causas de defectos congénitos, e incluyen el alcohol, drogas prohibidas, medicamentos y agentes ocupacionales. El riesgo es mayor en las primeras semanas del embarazo, etapa en la que se forman todos los órganos del embrión, y muchas veces la mujer desconoce todavía estar embarazada.⁽²⁰⁾

Son ejemplos de teratógenos físicos, las radiaciones ionizantes y la temperatura elevada, de químicos, algunos medicamentos y otras sustancias como el alcohol, el mercurio y las drogas ilegales. De biológicos tenemos entre otros a los virus de la rubéola, citomegalovirus, de la hepatitis, varicela, etc. y algunos otros microorganismos como el toxoplasma.⁽¹⁸⁾

Transmisión genética conocida 20%

Aberraciones cromosomales 3-5%

Causas ambientales (radiaciones < 1%

Ionizantes)

Infecciones 2-3%

Desbalances metabólicos 1-2 %

Fármacos y químicos 4-5%

Desconocidas 65-70%

1.2 Tipos de anomalías congénitas

Según el simposio sobre malformaciones realizado en la ciudad de México en marzo de 1979 se definió un nuevo sistema de nomenclatura y clasificación para los problemas de las morfogénesis considerándose tres grandes categorías que pueden interrelacionarse: ⁽¹³⁾

a. Malformación

b. Deformación

c. Disrupción

MALFORMACIÓN: Es todo defecto morfológico de un órgano, parte del mismo o región del cuerpo que resulta de la alteración de un proceso de desarrollo desde su inicio; o sea es la existencia de una alteración intrínseca del tejido afectado. ⁽¹³⁾

Pueden ser:

Malformación aislada: Es un defecto estructural único presente al momento del nacimiento. Por ejemplo Craneosinostosis, Labio Hendido, Polidactilia, Sindactilia, etc. ⁽¹³⁾

Es muy poco frecuente encontrar malformaciones aisladas ya que la morfogénesis está programada secuencialmente en el tiempo, por lo que en la mayoría de los casos, la alteración primaria desencadena una serie de eventos en cascada que alteran el desarrollo de otras áreas o campos, llevando a la producción de malformaciones múltiples. ⁽¹³⁾

Malformaciones múltiples se subdividen en:

Complejo mal formativo: Se define cuando hay dos o más malformaciones vecinas Provenientes del mismo origen embriológico o secuencial de un mismo proceso patogénico.⁽¹¹⁾

Un ejemplo es la enfermedad de Crouzon, en la cual la alteración primaria es una craneosinostosis y el resto de los hallazgos clínicos: hipertelorismo, exorbitismo, retrusión del tercio medio de la cara u pseudo prognatismo, entre otros son alteraciones secundarias producidas por el crecimiento compensatorio tanto de la masa encefálica como de los propios huesos craneales.⁽¹¹⁾

Síndrome polimalformativo: es la coexistencia de malformaciones en áreas distantes y embriológicamente no relacionados.⁽¹¹⁾

Por ejemplo el Síndrome de Waardenburg, donde el defecto básico es una alteración bioquímica en las células de la cresta neural, presenta un efecto fenotípico pleiotrópico (diversas manifestaciones del mismo agente etiológico), el cual se manifiesta por piebaldismo, tele canto, hipoplasia del área nasal y sordera sensorineural.⁽¹¹⁾

La identificación de las malformaciones según un patrón característico (malformación aislada, complejo malformativo o síndrome polimalformativo) tienden a implicar una etiología definida, en contra de las asociaciones fortuitas cuya etiología es difícil de precisar.⁽¹¹⁾

DEFORMACIÓN: La deformación es toda alteración de forma o posición, absoluta o relativa, de una parte del cuerpo, causada por fuerzas mecánicas. Cuanto más tardía sea la acción de la causa, menor será el componente deformativo y mejor el pronóstico. O sea, es la alteración en la forma o posición de un órgano o región anatómica causada por fuerzas mecánicas externas, siendo el tejido afectado intrínsecamente normal.⁽¹³⁾

Esto sucede en las mal posiciones de los miembros o en las asimetrías cráneo faciales secundarias a la presión ejercida por masas ocupativas intrauterinas (miomas), embarazo gemelar.⁽¹³⁾

El mismo efecto es producido por la limitación del espacio secundario a oligohidramnios y falta de movimiento fetal consecutivo.⁽¹³⁾

DISRUPCIÓN: Es la interrupción de un proceso que se inició normalmente por la interferencia de un agente externo que afecta a un órgano o región del cuerpo en cualquier momento de la gestación. Un ejemplo constituyen las alteraciones producidas por las bandas amnióticas, el efecto de medicamentos o infecciones.⁽¹³⁾

Es menester hacer la diferenciación entre las tres categorías clínicas de defectos congénitos: malformaciones, deformaciones y disrupciones sobretodo en función del pronóstico del paciente, del órgano afectado, y para la planeación del tratamiento.⁽¹³⁾

Sin embargo la separación de estas tres categorías es con frecuencia difícil, dado que en ocasiones existe superposición entre ellas.⁽¹³⁾

Existen otros tipos de clasificación: mayores y menores, internas o externas, hereditarias o no hereditarias, etc.⁽¹⁸⁾

Cuando tenemos un patrón de diversas malformaciones, nuestro deber es tratar de establecer un diagnóstico sindrómico en el paciente o, en su defecto, considerar que se trata de una asociación (asociación de dos o más malformaciones no debidas al azar) o una secuencia malformativa (la malformación original produce otras malformaciones de manera secuencial).⁽¹⁸⁾

En ocasiones, las malformaciones (dos o más) están localizadas en zonas embriológicamente no relacionadas, lo que provoca confusión diagnóstica, en estos casos, la denominación de cuadro es el de un síndrome malformativo (polimalformativo).⁽¹⁸⁾

Las malformaciones congénitas "mayores" cuando el defecto provoca un problema funcional o anatómico que limita las actividades normales del individuo que la padece, representa del 3-5% y se llaman "menores" cuando la malformación no provoca alteraciones funcionales ni anatómicas, son el 14%.⁽¹⁸⁾

2- Conceptos Básicos:

Labio leporino o fisura labial

Se denomina labio leporino, fisura labial al defecto congénito que consiste en una hendidura o separación en el labio superior. El labio leporino se origina por fusión incompleta de los procesos maxilar y naso medial del embrión y es uno de los defectos de nacimiento más frecuentes (aproximadamente, constituye el 15% de las malformaciones congénitas). Se presenta, frecuentemente, acompañado de paladar hendido. ⁽²⁾

Paladar hendido

El paladar hendido es una condición en la cual el paladar presenta una fisura o grieta que comunica la boca con la cavidad nasal. Puede estar afectado solo el paladar blando que está hacia atrás junto a la garganta, o incluir el paladar duro formado de hueso y afectar también el maxilar. En la mayoría de los casos se presenta junto con el labio leporino. También es frecuente que la campanilla o úvula esté dividida (bífida). Uno de cada setecientos nacimientos a nivel mundial presenta paladar hendido. Esto ocurre cuando falla la unión de las prominencias palatinas laterales o maxilares con la prominencia palatina media o frontonasal durante el desarrollo del embrión. ⁽²⁾

3- Fisura labio alveolo palatina (FLAP)

La fisura de labio alveolo y paladar fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1954, como problema de salud según los postulados de SINAI, y ocupa el noveno lugar entre las 10 malformaciones congénitas más frecuentes como se relaciona a continuación: ⁽²⁾

1. Deformidad de los pies.
2. Hidrocele.
3. Hipospadias.
4. Mongolismo.
5. Criptorquidia.
6. Cardiopatías.
7. Polidactilia.
8. Hemangioma.

9. Fisuras labioalveolopalatina.
10. Hidrocefalia.

La FLAP ocupa el primer lugar entre las que afectan la cabeza y el cuello, y es la única malformación congénita que puede verse, oírse y palpase. Interfiere en el mecanismo respiratorio, en la deglución, la articulación de la palabra, la audición y la oclusión dental. Junto con las alteraciones estéticas se compromete el estado afectivo y social, lo que provoca, además, un problema económico por lo costoso y prolongado de su tratamiento, ya que este comienza desde el momento del nacimiento y se prolonga hasta la adolescencia.⁽¹⁵⁾

FLAP: Se conoce como FLAP a la fisura facial que afecta a los labios, el reborde alveolar y a la bóveda palatina.

3.1 Epidemiología

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la incidencia varía según el país, en un rango de 1 por cada 450 a 1 por cada 1 200 pacientes por 1 000 nacidos vivos, con cifras superiores en los países subdesarrollados. Según los reportes, la raza negra es la menos afectada, y de 13,4 a 40,9 % está asociada a otras malformaciones congénitas.⁽²⁾

Todos los autores coinciden, en sus reportes, en que las FLAP completas son más frecuentes en los varones que en las hembras y que el lado izquierdo del labio es el más afectado; así como, que la fisura palatina aislada es más frecuente en el sexo femenino. Fogh Andersen (1971) en un reporte señala, que la FLAP se presentó en 15 % de los pacientes estudiados, 25 % correspondió a la fisura palatina, 10 % a la fisura bilateral y el restante 50 % a la fisura labiopalatina completa.⁽⁵⁾

3.2 Causas

En la actualidad es de aceptación general plantear que la causa de la fisura labiopalatina es heterogénea y se agrupa de la forma siguiente:⁽¹⁵⁾

1. Factores genéticos transmitidos por herencia. De 20 a 30 %, lo que está en dependencia del número de personas afectadas en la familia.

2. Factores exógenos. De 70 a 80 %, que actúan sobre el feto de la quinta a la 12va semana de vida intrauterina. Los factores exógenos pueden ser:
 - a) Ambientales: radiaciones, ingestión de medicamentos, como por ejemplo: algunos antibióticos, tranquilizantes, reductores de la obesidad, hormonas, y otras sustancias.
 - b) Sociales: alcoholismo, tabaquismo y otros.
 - c) Condiciones fisiológicas de la madre durante el embarazo: edad, estado de salud, nutrición, equilibrio hormonal y estrés. ⁽¹⁵⁾

3.3 Patogenia

Se le atribuyen dos teorías embriológicas: una plantea que ésta afección se ocasiona debido a la permanencia del tejido ectodérmico que no permite la penetración y fusión del mesodermo, y la otra teoría plantea que se debe a una falla en la proliferación de las láminas mesodérmicas, esta última es la más aceptada. ⁽²²⁾

3.4 Clasificación FLAP

Existen varias clasificaciones para las fisuras de labio y paladar. Algunos autores las clasifican, atendiendo a su embriología, en: fisura del paladar primario (cuando afecta el labio y el reborde alveolar) y en fisura del paladar secundario (cuando la afección toma el paladar duro y el blando). ⁽²¹⁾

En Latinoamérica se utiliza la clasificación que tiene en cuenta las características clínico-anatómicas, que son las siguientes: ⁽²²⁾

1. Fisura labial unilateral:
 - a) Incompleta: cuando compromete el bermellón y el labio, sin afectar el piso nasal.
 - b) Completa: cuando compromete desde el bermellón hasta el piso nasal y el reborde alveolar. Esta fisura puede ser derecha o izquierda.
2. Fisura labiopalatina completa. Cuando la fisura afecta labio, reborde alveolar, paladar duro y paladar blando. Puede ser también derecha o izquierda

3. Fisura bilateral. Cuando ambos lados del labio o paladar están afectados. Puede ser completa de ambos lados; incompleta de un lado y completa del otro o incompleta de los dos lados.

4. Fisura palatina incompleta. Cuando se afecta solo el paladar blando.

5. Fisura palatina submucosa. Es la menos frecuente. Las mucosas bucal y nasal están intactas, siendo su signo patognomónico la ausencia de la espina nasal posterior, lo que se constata a la palpación, por la presencia de una escotadura en el borde posterior del paladar duro.

3.5 Tratamiento

Ningún paciente con fisura de labio y paladar se debe tratar de forma aislada por una especialidad, sino que requiere de un equipo multidisciplinario constituido por:⁽²²⁾

1. Pediatra.
2. Cirujano maxilofacial o cirujano plástico.
3. Ortodoncista.
4. Protesista.
5. Logopeda.
6. Otorrino.
7. Psiquiatra infantil.
8. Estomatólogo general.

El tratamiento de estos pacientes debe estar encaminado a lograr los objetivos siguientes:

1. En la queilorrafia:⁽⁵⁾
 - a) Perfecta unión de mucosa, músculo y piel.
 - b) Mínima cicatriz.
 - c) Alineación exacta del borde mucocutáneo.

d) Eversión natural del labio con relleno central por abajo del arco de Cupido, con tensión normal en el labio.

e) Simetría de la punta nasal (alas, columela, narina y piso nasal).

f) Longitud simétrica del labio.

g) Permitir el crecimiento armónico de todas las estructuras de forma equilibrada.

2. En la palatorrafia: ⁽⁵⁾

a) Alargar el paladar.

b) Preservar la función normal del velo.

c) Obtener una buena competencia velofaríngea, sin existir insuficiencia velofaríngea (corto) ni incompetencia (falta de motilidad).

d) Producir un lenguaje normal.

e) Permitir la función normal de la trompa de Eustaquio.

f) Interferencia mínima con el crecimiento óseo.

g) No interferir con la fisiología nasal.

Para lograr estos objetivos se debe tener en cuenta la metodología de tratamiento, el cual se debe enmarcar en diferentes etapas: ⁽²²⁾

Primera etapa:

1. Valoración de las características individuales del niño, estructuras afectadas y posibles malformaciones asociadas.

2. Confección de la historia clínica con fotos incluidas y clasificación del tipo de fisura.

3. Realización del planeamiento pre quirúrgico, incluir, de ser necesario, el tratamiento ortodóncico.

4. Atención por parte de la trabajadora social a los padres y, de ser necesario, su evaluación psiquiátrica.

5. Atención pediátrica, y si presenta otra malformación asociada, su valoración por la especialidad adecuada.

6. Valoración genética del paciente y de los padres.

Segunda etapa:

1. Continuación de la atención pediátrica, así como, la atención por parte del ortodoncista.

La queilorrafia y el cierre del paladar blando, se realiza por lo general después de las 10 semanas de vida y que el paciente tenga más de 10 g % de hemoglobina, así como, más de 4,5 kg de peso.

Tercera etapa:

Comprendida desde que el niño tiene 1 año de edad hasta los 6 años y consiste en:

1. Atención continuada por la especialidad de ortodoncia con vistas a alinear los segmentos laterales del maxilar.

2. Se continúa la atención pediátrica del niño.

3. Atención con el logo foniatra.

4. Cierre quirúrgico del paladar duro después de los 3 años de edad, siempre que los rebordes alveolares estén alineados.

5. Atención psicológica al niño, de ser necesaria, antes de comenzar la etapa escolar.

6. Atención estomatológica, de ser necesaria.

7. Rehabilitación protésica, si la requiere.

Cuarta etapa:

Comprendida desde los 6 hasta los 15 años de edad, la cual consiste en:

1. Atención continuada por las especialidades de ortodoncia, protésica, estomatológica, logo foniatría, según lo requiera.
2. Valoración por la especialidad de otorrinolaringología y audiología para descartar y tratar algún problema auditivo.
3. Tratamiento de las secuelas que existan.

4- Embriología enfocada a FLAP

4.1 Formación de la cara

Las células de la cresta neural de la zona craneal y vagal van a dar lugar al ectomesénquima de la región cráneo-cérvico-facial y arcos branquiales, a partir del cual se diferencian los procesos faciales.⁽¹⁰⁾

Una de las características más importantes en la formación de la cara la constituyen los desplazamientos y multiplicación celular que dan como resultado la formación de los mamelones o procesos faciales.⁽¹⁰⁾

La característica más típica del desarrollo de la cabeza y cuello es la formación de arcos branquiales o faríngeos. Aparecen en la cuarta y quinta semana del desarrollo intrauterino. En un período inicial están constituidos por tejido mesenquimático, separados por surcos denominados hendiduras faríngeas. Los arcos branquiales no solo contribuyen a la formación del cuello, sino que desempeñan un papel importante en la formación de la cara, principalmente el primer y segundo arcos.⁽¹⁰⁾

La cara se forma entre las semanas cuarta a octava del periodo embrionario gracias al desarrollo de cinco mamelones o procesos faciales: El mamelón cefálico o frontonasal constituye el borde superior del estomodeo o boca primitiva. Los procesos maxilares se advierten lateralmente al estomodeo y, en posición caudal a éste, los procesos mandibulares (ambos procesos derivados del primer arco branquial).⁽¹⁰⁾

A cada lado de la prominencia frontonasal se observa un engrosamiento local del ectodermo superficial, las placodas nasales u olfatorias. Durante la quinta semana las placodas nasales se invaginan para formar las fositas nasales. En la sexta semana aparecen

rebordes de tejido que rodean a cada fosita formando, en el borde externo, los mamelones nasales externos y, del lado interno, los mamelones nasales internos. ⁽¹⁰⁾

En el curso de las dos semanas siguientes los procesos maxilares crecen simultáneamente en dirección medial, comprimiendo los procesos nasales hacia la línea media. En una etapa ulterior queda cubierta la hendidura que se encuentra entre el proceso nasal interno y el maxilar, y ambos procesos se fusionan. En consecuencia, el labio superior es formado por los dos procesos nasales internos y los dos procesos maxilares. ⁽¹⁰⁾

El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media. ⁽¹⁰⁾

La nariz se formará a partir de las cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz y la frente; los mamelones nasales externos forman las aletas y los procesos nasales internos fusionados dan lugar a la punta de la nariz. ⁽¹⁰⁾

Como resultado de la fusión en profundidad de los procesos nasales internos se forma el segmento intermaxilar, del cual derivarán el surco subnasal, la porción del maxilar superior con los cuatro incisivos y el paladar primario triangular. ⁽¹⁰⁾

Las crestas palatinas derivadas de los procesos maxilares se fusionan entre sí la séptima semana dando lugar al paladar secundario. Hacia delante las crestas se fusionan con el paladar primitivo dejando como línea divisoria entre ambos paladares el agujero incisivo. ⁽¹⁰⁾

Con la formación de las coanas primitivas se pone en comunicación las cavidades nasales primitivas con la cavidad bucal, inmediatamente por detrás del paladar primario. ⁽¹⁰⁾

El pabellón de la oreja se desarrolla a partir de seis proliferaciones mesenquimatosas en los extremos dorsales del primer y segundo arcos branquiales, y rodeando a la primera hendidura faríngea. Estas prominencias, tres a cada lado del conducto auditivo externo, se fusionan y se convierten poco a poco en la oreja definitiva. ⁽¹⁰⁾

Los ojos comienzan a desarrollarse en forma de un par de vesículas ópticas de cada lado del prosencéfalo al final de la cuarta semana de la vida intrauterina. Las vesículas ópticas, evaginaciones del cerebro, toman contacto con el ectodermo superficial y provocan los

cambios necesarios para la formación del cristalino. La córnea se forma a partir de ectodermo superficial y epitelio epidérmico. A través de la fisura coroidea penetra la arteria hialoidea (futura arteria central de la retina) y las fibras nerviosas del ojo. ⁽¹⁰⁾

Los párpados aparecen al segundo mes como repliegues ectodérmicos. Durante el cuarto mes se ponen en contacto y se sueldan. Al sexto mes se vuelven a separar. ⁽¹⁰⁾

Durante el tercer mes aparecen como finas vellosidades los pelos de la cara, en primer lugar las cejas y en el labio superior. ⁽¹⁰⁾

Si bien los arcos branquiales confieren en un periodo inicial el aspecto típico a la cabeza y el cuello, en el periodo postnatal la aparición de los cornetes nasales, senos paranasales y dientes proporcionan a la cara su forma adulta definitiva. ⁽¹⁰⁾

Tabla 1. Cronología de la formación de la cara ⁽¹⁷⁾

Cuarta semana	Desarrollo de los arcos branquiales Placodas olfatorias en el proceso frontonasal Aparecen los procesos mandibulares Vesículas ópticas y óticas
Quinta semana	Fositas nasales Mamelones maxilares superiores Órgano vomeronasal
Sexta semana	Coanas primitivas Paladar primario Labio superior Esbozos de los senos maxilar y etmoidal
Séptima semana	Paladar secundario Conducto auditivo externo y pabellón auricular
Octava semana	Cara con aspecto humano Esbozos dentarios

Feto a los tres meses	Fusión palatina completa Cartílago nasal Vello facial
Cuatro meses	Bullas etmoidales Seno esfenoidal
Cinco meses	Degeneración del órgano vomeronasal
Seis meses	Dientes formados Osificación maxilar
Siete meses	Celdas etmoidales Esbozo seno frontal

4.2 Mecanismo de las soldaduras de los mamelones faciales

En el periodo embrionario la formación de la cara resulta del crecimiento desigual de los cinco mamelones o procesos faciales y de su fusión. ⁽¹⁷⁾

La unión de los distintos mamelones entre sí se realiza por medio de dos mecanismos: Mesodermización o Consolidación remodeladora. ⁽¹⁷⁾

Mesodermización: Los mamelones se desarrollan de forma independiente y al alcanzar cierto grado de desarrollo, sus epitelios se ponen en contacto soldándose sus bordes libres, siendo posteriormente reabsorbidos por células fagocitarias mesenquimáticas. De esta manera, los mesénquimas de los mamelones constituyen uno solo. Este tipo de soldadura tiene lugar, por ejemplo, en el mecanismo que dará como resultado el cierre del paladar. ⁽¹⁷⁾

Consolidación remodeladora: Los mamelones faciales son zonas de crecimiento más veloz que las áreas vecinas, pero en estadios posteriores las áreas que se desarrollan más lentamente podrán crecer hasta hacer desaparecer la diferencia superficial que se había establecido. En la actualidad, se considera que este tipo de unión es la que realizan la mayor parte de los mamelones faciales al fusionarse. ⁽¹⁷⁾

Fallos en los procesos de fusión de los diferentes mamelones desencadenarán la producción de anomalías en la formación de la cara. ⁽¹⁷⁾

4.3 Malformaciones faciales (embriología)

Las causas determinantes de malformaciones faciales pueden incidir sobre el huevo, el embrión o el feto. ⁽⁸⁾

Sobre el huevo inciden factores transmitidos por herencia. ⁽⁸⁾

Sobre el embrión y el feto inciden los factores congénitos, que pueden ser de carácter infeccioso, mecánico, tóxico o nutritivo. ⁽⁸⁾

Las anomalías faciales ocurren por la falta de coalescencia de los mamelones, por la no mesodermización de los mismos, o por un desarrollo menor o exagerado de alguna de sus partes. ⁽⁸⁾

Los fallos en la fusión de los mamelones faciales se pueden explicar porque: uno, o ambos mamelones, no crecen lo suficiente para contactar con sus homólogos; los mamelones enfrentados no sueldan sus epitelios o, si hay soldadura, no existe cohesión necesaria para impedir que más tarde se separen; que el epitelio sea reabsorbido parcialmente y /o que se produzca una orientación defectuosa de las áreas de crecimiento. ⁽⁸⁾

Las modificaciones extremas son incompatibles con la vida. En cambio, las anomalías pequeñas son frecuentes, al punto que es muy difícil hallar una cara simétrica por completo. ⁽⁸⁾

La Fisura labio alveolo palatina (FLAP) es la malformación congénita más frecuente de la región facial. ⁽⁸⁾

El agujero incisivo se considera la línea divisoria entre las deformaciones anteriores y posteriores del paladar. ⁽⁸⁾

Las anteriores al agujero incisivo comprenden el Labio leporino lateral, Fisura del maxilar superior y Hendidura del paladar primario. Estos defectos se deben a la falta de fusión parcial o completa de los procesos maxilares superiores con los procesos globulares o extremo inferior de los mamelones nasales internos, de uno o ambos lados. Aunque se presenta en pocos casos, es posible la presencia de Labio Leporino Mediano por escaso desarrollo de los procesos nasales medianos. ⁽⁸⁾

Los defectos situados por detrás del agujero incisivo dependen de la falta de fusión de las crestas palatinas, y comprenden la Fisura de paladar secundario, Úvula hendida y bífida. ⁽⁸⁾

Anatomía Básica: La nariz normal posee una columela (porción blanda, central y anterior) recta apoyada en un tabique central y recto. Los orificios nasales están formados por los cartílagos alares que nacen como un arco desde la columela y se apoyan en la base o ala nasal. Ellos son los responsables de la armonía de la punta nasal. ⁽⁹⁾

Inmediatamente caudal se inicia el labio superior, que presenta un músculo circular, el orbicular, que debe ser íntegro. En el centro del labio, se sitúa el filtrum (dos columnas y una depresión central) que terminan en el arco de cupido (curvo como un corazón). El límite entre el labio cutáneo y el rojo labial de la mucosa, está dado por la línea blanca. ⁽⁹⁾

El paladar, está formado por hueso en su porción anterior, (paladar óseo), y por tejidos blandos en su parte posterior, (paladar blando o velo del paladar). El hueso que rodea el paladar óseo, donde están situados los dientes, es el reborde alveolar. ⁽⁹⁾

La parte anterior y central del paladar óseo, que contiene a los incisivos, es llamada premaxila y se extiende posteriormente hasta el foramen incisivo. La mayor parte del paladar óseo se sitúa posterior al foramen incisivo y está dado por los huesos maxilares y más posterior, por los huesos palatinos. ⁽⁹⁾

El paladar blando, es muscular y móvil, está implicado en la fonación y separa la cavidad oral de la nasal. El músculo elevador del paladar y el tensor del paladar forman una cinta que va de lado a lado y son los encargados de mover el paladar. ⁽¹⁹⁾

4.4 Embriología y etiopatogenia del FLAP

Todas las estructuras situadas anteriores al foramen incisivo (la punta nasal, el piso nasal, el labio, la encía, el reborde alveolar y un pequeño segmento triangular del paladar óseo) forman en su conjunto el paladar primario. Posterior al foramen incisivo, (es decir en la mayor parte del paladar óseo y en la totalidad del paladar blando), hablamos de paladar secundario, que involucra a todo el paladar. ⁽¹⁴⁾

Así, al hablar de fisura del labio en realidad estamos hablando de fisura del paladar primario, pues la fisura del labio siempre conlleva anomalías de la nariz y del reborde

alveolar. Al hablar de fisura del paladar, en realidad estamos hablando de la fisura del paladar secundario.⁽¹⁴⁾

Si un mismo paciente presenta fisura del labio y del paladar, estaremos frente a una fisura del paladar primario y secundario.⁽¹⁴⁾

Embriológicamente, la fisura del paladar primario se explica por un defecto de fusión del mesénquima de dos yemas laterales, que deben unirse a una yema central, para originar así el labio, la punta nasal y el reborde alveolar. Este defecto del avance del mesénquima puede ser unilateral o bien bilateral, originando entonces la fisura unilateral o bien la fisura bilateral. También, según el tamaño del defecto de fusión de estas yemas, será la gravedad de la fisura, que puede ir desde una simple muesca en el labio hasta un amplio defecto que involucre todas las estructuras antes mencionadas y comunique el piso de la fosa nasal con el vestíbulo oral.⁽¹⁴⁾

Embriológicamente, la fisura del paladar secundario se explica por un defecto en la fusión de ambas conchas palatinas. El embrión de 7 semanas presenta ambas conchas palatinas en posición vertical al lado de la lengua. Antes de la semana 12, la lengua desciende y las conchas palatinas ascienden y se fusionan en la línea media para constituir el paladar. Este movimiento arrastra también a los músculos del paladar, que deben fusionarse en la línea media para hacer la cinta muscular del velo del paladar. Esta falla en la fusión de los músculos palatinos será la responsable de los problemas de lenguaje en estos pacientes. También es importante que los músculos palatinos se inserten normalmente en la Trompa de Eustaquio, pues los RN con fisura palatina presentan déficit en la aireación del oído medio y otitis secundarias a ello.⁽¹⁴⁾

También en este caso, según sea la magnitud del error embriológico, podemos tener desde una simple úvula bífida hasta un paladar óseo y blando ampliamente separado, en toda su longitud y una gran comunicación de la cavidad orofaríngea y la cavidad nasal.⁽¹⁴⁾

El error embriológico en el paladar primario y secundario puede coexistir en un mismo paciente, de hecho la fisura más frecuente es la del paladar primario y secundario unilateral izquierdo. Embriológicamente nos explicamos esto, pues la horizontalización de la concha palatina izquierda es más tardía y por ello está más expuesta a alterarse.⁽¹⁴⁾

5- Teratogenicidad

Teratología es el estudio de los patrones anormales del desarrollo provocados por factores llamados teratógenos (virus, fármacos, radiaciones, químicos y otros). Dismorfología es el estudio de los patrones clínicos provocados por cualquier factor que sea capaz de provocar una alteración morfológica del desarrollo.⁽¹²⁾

La mayoría de las malformaciones mayores por teratógenos comienzan durante el periodo embrionario entre la tercera a la octava semana de gestación. Este periodo crítico de 6 semanas resulta en el cambio de disco embrionario de dos capas celulares a feto humano complejo.⁽¹²⁾

Eventos críticos en etapas claves definidos por los teratólogos:

- Gastrulación
- Cierre del tubo neural
- Formación de los septos cardiacos
- Fusión del paladar

Los teratógenos pueden ser:

- Físicos.
- Químicos.
- Biológicos

Son ejemplos de teratógenos físicos, las radiaciones ionizantes y la temperatura elevada, de químicos algunos medicamentos y otras sustancias como el alcohol, el mercurio y las drogas ilegales. De biológicos tenemos entre otros a los virus de la rubéola, citomegalovirus, de la hepatitis, varicela, etc. y algunos otros microorganismos como el toxoplasma.⁽¹²⁾

5.1 Principios de teratogenicidad

La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del producto de la concepción y de cómo esta composición genética interactúa con el ambiente. También es importante el genoma materno con respecto al metabolismo de la droga, su resistencia a la infección y otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden afectar al producto de la concepción.⁽¹²⁾

La susceptibilidad a los teratógenos varía según la etapa del desarrollo en el momento de la exposición. El periodo más sensible para la inducción de defectos congénitos es de la tercera a la octava semana de la gestación, es decir el periodo de embriogénesis. Cada sistema orgánico puede tener una etapa o más de susceptibilidad. Por ejemplo el paladar hendido puede darse producirse en el periodo del blastocito (día 6), durante la gastrulación (día 14) y en la primera etapa de los esbozos de los miembros (quinta semana), o cuando se están formando las crestas palatinas (séptima semana). Pero, si bien la mayoría de las anomalías se produce durante el periodo de la embriogénesis, antes o después de esta etapa también pueden acaecer defectos. ⁽¹²⁾

Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la dosis y el tiempo de exposición a un teratógeno. ⁽¹²⁾

Los teratógenos actúan de modo específico (mecanismos) sobre las células y tejidos en desarrollo para dar lugar a una embriogénesis anormal (patogenia). Los mecanismos pueden involucrar la inhibición de un proceso molecular o bioquímico determinado. La patogenia puede consistir en la muerte celular, la disminución de la proliferación celular y otros fenómenos celulares. ⁽¹²⁾

Las manifestaciones de desarrollo anormal son, además de la muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y trastornos funcionales.

5.2 Mecanismo de los teratógenos

Al igual que los factores genéticos, los ambientales pueden actuar en cualquier fase de la organogénesis. El efecto teratógeno depende de la intensidad (dosis) y duración de la acción de la noxa y de la fase del desarrollo en que actúa. En el caso de dos teratógenos que actúen simultáneamente, pueden producirse interferencia, sumación, exclusión o potenciación de los efectos aislados. ⁽¹²⁾

Hoy se conoce el mecanismo bioquímico a través del cual actúan casi todos los teratógenos en el hombre. Uno de los más importantes es el antagonismo por inhibición competitiva, que se da por ejemplo en las sustancias alquilantes como antagonistas de las purinas y pirimidinas y en la aminopterina y talidomida como antagonistas del ácido fólico.

Un efecto similar tienen los teratógenos que disminuyen el nivel de folato, como son los anticonvulsivantes y el alcohol.⁽¹²⁾

Fenocopia: Análisis de los mecanismos bioquímicos en que actúan los teratógenos, comprobando que en su mayor parte lo hacen en los niveles más complejos, sea en el ácido desoxirribonucleico mismo, como las radiaciones ionizantes, o en niveles controlados directa o indirectamente por el material genético.⁽¹²⁾

Así se entiende el fenómeno de la fenocopia, que consiste en la imitación de las anomalías que se producen espontáneamente en una especie (mutaciones), por la acción de teratógenos externos. En este caso, los teratógenos actúan alterando el material genético mismo, con igual resultado que en una mutación, o alterando otras sustancias que se encuentran en las vías controladas por los genes. Así se entiende también que la acción de los teratógenos externos suele manifestarse como síndromes mal formativos y no como anomalías aisladas.⁽¹²⁾

5.3 Teratógenos Farmacológicos

No es fácil realizar la valoración del riesgo potencial de un medicamento utilizado durante el embarazo, pues debe tenerse en cuenta no sólo su capacidad intrínseca para originar malformaciones o problemas durante la gestación y el parto, sino también la fase del embarazo en que se utiliza, la dosis y duración del tratamiento y la propia patología materna para poder establecer un marco de actuación sobre la teratogenicidad o no de un medicamento. La FDA clasifica los medicamentos en cinco categorías, según su potencial teratógeno:⁽⁷⁾

- Categoría A. No se ha demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre.
- Categoría B. En animales no hay teratogenicidad, o sí la hay pero no se ha confirmado en humanos.
- Categoría C. Es teratógeno en animales.
- Categoría D. Es teratógeno en humanos, pero en peligro de muerte materna se pueden utilizar.
- Categoría X. Es teratógeno en humanos y sus riesgos superan los posibles beneficios.

Tabal n° 1⁽⁷⁾

Acarbosa	C	Bromocriptina	C	Clortetataciclina	D	Espectinomocina	B
Aclofenac	D	Bromoprida	C	Clotrimazol	B	Espiramicina	C
Acenocumarol	D	Bromuros	D	Cloxacilina	B	Esprinolactona	D
Acetazolamida	C	Buprenorfina	C	Codeína	C D* (3)	Estanozolol	X
Acetilsalicílico, acido	C D(3)	Buspirona	B	Colchicina	C	Estradiol	X
Acetohexamida	D	Busulfan	D	Cole calciferol	A D*	Estreptomocina	D
Aciclovir	C	Butilescopalamina	C	Coles tipol	C	Estreptoquinasa	C
Adrenalina	C	Calcifediol	A D*	Coles tiramina	C	Estrógenos	X
Alcohol	D	Calcitonina	B	Cortisona	D	Etacrinico, acido	D
Alizaprida	C	Captoprilo	D	Cotrimoxazol	C	Etambutol	B
Almagato	A	Carbamazepina	C	Cromoglicato	B	Eticlonato	C
Alopurinol	C	Carbasona	D	Cumarina	D	Etotoina	D
Alprazolam	D	Carbimazol	D	Dalteparina	B	Etofibrato	D
Alufibrato	D	Carteolol	C	Daunorubicina	D	Etosuximida	C
Aluminio hidróxido	A	Cefaclor	B	Desmoprisina	B	Famotidina	B
Aminocaproico, acido	C D(3)	Cefadroxilo	B	Detaxtrano	D	Fenfluramina	C
Aminofilina	C	Cefalexina	B	Dexametasona	C	Fenibutazona	D
Aminoglutetimida	D	Cefixima	B	Dexbromfeniramina	C	Fenilefrina	C
Aminopterina	X	Cefonida	B	Dexclorfeniramina	B	Fenilpropanolamina	C
Amiodarona	C	Cefotaxima	B	Dexfenfluramina	C	Fenitoina	D
Amitriptilina	D	Cefpodoxima	B	Dextrometorfano	C	Fenobarbital	D
Amobarbital	D	Ceftibuteno	B	Diazepam	D	Fenofibrato	D
Amoxapina	C	Ceftriaxona	B	Diazoxido	D	Fenprocumona	D
Amoxicilina	B	Cefuroxima-axetilo	B	Diclofenaco	B D(3)	Fenproporex	C
Amoxicilina\clavulánico	B	Ciclofosfamida	D	Dietilestibetrol	X	Finasteride	X
Ampicilina	B	Ciclosporina	C	Difenhidramina	C	Ferritina	B
Anfetamina	C	Cimetidina	B	Diflunisal	C D(3)	Fitomenadiona	C
Anfepramona	B	Cinarizina	C	Digoxina	C	Flecainida	C
Anfotericina B	B	Ciproheptadina	B	Dihidrocodeina	B D* (3)	Fluconazol	C
Anticonceptivos orales	X	Cisaprida	C	Dihidroergotamina	D	Fludrocortizona	C
Arabinosido de citosina	D	Cisplatino	D	Ditiazem	C	Flufenazina	C
Ascorbato ferroso	B	Claritromicina	C	Dimenhidrinato	B	Flunarizina	C
Astenolol	C	Cleboprida	C	Dimeticona	C	Flunitrazepam	D
Atropina	C	Clindamicina	B	Dipiridamol	B	Fluorouracilo	D
Azatioprina	D	Clonazepam	C	Dipirona	C	Fluoxetina	B
Azitromicina	B	Clorambucil	D	Diprofilina	C	Flurazepam	X
Beclometasona	C	Cloranfenicol	C	Disopiramida	C	Flurbiprofeno	B
Bencipenicilina	B	Clorazepalo	D	Disulfiram	X	Flutamida	D
Betametasona	C	Clordiazepoxidp	D	Domperidona	B	Fólico, acido	A C*
Betaxolol	C	Clorhexidina	B	Doxazosina	B	Furosemida	C
Bezafibrato	D	Cloroquina	C	Doxepina	C	Fusidico, acido	B
Binifibrato	D	Cloroquinina	D	Doxiciclina	D	Gemfibrozilo	B
Biperideno	C	Clorotiazida	D	Enalaprilo	D	Gentamicina	C
Bisacodilo	B	Clorpromazina	C	Enoxaparina	B	Glibenciamida	C
Bismuto subditrato	C	Clorpropamida	D	Ergatamina	D	Gliclacida	C
Bretillo	C	Clortalidona	D	Eritromicina	B	Glipentida	C

Tabla n°2⁽⁷⁾

Glipizida	C	Meclozina	B	Oximetazolina	C	Rifampicina	C
Gliquidona	C	Medroxiprogesterona	D	Paracetamol	B	Salbutamol	C
Glucagón	B	Mefenamico, acido	C	Parafina	C	Selegilña	C
Gonadorelina	B	Mefloquina	C	Parametadiona	X	Salvado de trigo	A
Gosereina	X	Megestrol	D	Paramomicina	C	Senosidos	C
Griseofulvina	C	Meperidina	B D* (3)	Paroxetina	B	Sermorelina	D
Haloperidol	C	Meprobamato	D	Penicilina	B	Sertralina	B
Heparina	D	Mercaptopurina	D	Penicilina G procaina	B	Simvastatina	X
Hidralazina	C	Mesalazina	B	Penicilina V	B	Somatotropina	C
Hidroclorotiazida	D	Mestranol	D	Pentazocina	B D* (3)	Sucralfato	B
Hidrocortisona	B	Metiformina	D	Perfenazina	C	Sulfadiazina argentic	B D (3)
Hidroxioprogesterona	D	Metildopa	C	Petidina	B D* (3)	Sulfamidas	B
Hidantoína	D	Metilergometrina	X	Pilorcapina	C	Sulfasalazina	B D*
Hierro	B	Metilprednisolona	C	Pimozida	C	Sulfinpirazona	C
Ibuprofeno	B D(3)	Metocarbamol	C	Pinazepam	D	Sulindaco	B D (3)
Imipramina	D	Metoclopramida	B	Piperazina	B	Sumatriptan	C
Indometacina	B D* (3)	Metoprolol	B	Pirantel	C	Tamoxifeno	D
Insulina	B	Metotrexalo D	D	Pirifibrato	D	Temazepam	X
Ipratopio bromuro	B	Metronidazol	B	Piridoxina	A C*	Teofilina	C
Isoniazida	C	Mexiletina	C	Primetamina	C	Terazosina	C
Isosorbida dinitrato	C	Miconazol	C	Piroxicam	B D (3)	Terbinafina	B
Isosorbida mononitrato	C	Midazolam	D	Pirvinlo	C	Terbutalina	B
Isotretinoína	X	Misoprosol	X	Plantago ovata	A	Terfenadina	C
Kanamicina	D	Morfina	B D*(3)	Potasio	A	Tetraciclina	D
Ketazolam	D	Mupirocina	B	Potasio, cloruro	A	Tetrazepam	D
Ketoconazol	C	Nabumetona	C	Potasio, gluconato	A	Tiabendazol	C
Ketoprofeno	B D(3)	Nadriparina	B	Providona yodada	D	Tiamazol	D
Ketorolaco	C	Nalorfina	D	Pravastatina	X	Tiamina	A C*
Lactilol	C	Nandrolona	X	Praziquantel	B	Ticlopidina	C
Lactulosa	C	Naproxeno	B D(3)	Prazosina	C	Tietilperazina	C
Lamotrigina	C	Nedocromilo	B	Prednisolona	B	Timolol	C
Lansoprazol	C	Niclosamida	D	Prednisona	B	Tioridazina	C
Levodopa	C	Nicofibrato	D	Primidona	D	Tocainida	C
Levomepromazina	C	Nifedipino	C	Probuco	D	Tolbutamida	D
Levotiroxina	A	Nimodipino	C	Procainamida	C	Trazodona	C
Lidocaína	C	Nistatina	B	Progestágenos	X	Triamcinolona	C
Lipresina	C	Nitrazepam	D	Propafenoma	C	Triazolam	X
Litio	D	Nitroglicerina	C	Propanolol	C	Trifluperazina	C
Loperamida	B	Nitrofurazona	B	Pseudoefedrina	C	Triflusal	D
Loprazolam	D	Norfloxacin	C	Quazepam	D	Trihexifenidilo	C
Lorazepam	D	Nortriptilina	D	Quenodesoxicólico, acido	X	Trimetadiona	X
Lormetazepam	D	Octreotido	B	Quinidina	C	Trimetropim	C
Lovastatina	X	Ofloxacin	C	Quinina	D	Triprolidina	C
Magnesio hidróxido	A	Omeprazol	C	Ranitidina	B	Ursodesoxicólico acido	B
Maprotilina	B	Orciprenalina	C	Reserpina	D	Valproico acido	D
Mebendazol	C	Oxazepam	D	Retinol	A X*	Verapamilio	C

Vinblastina	D
Vitamina A	A X*
Vitamina B12	A C*
Vitamina D	A D*
Warfarina	D
Zidovudina	C
Zolpidem	B

* Categoría otorgada por otras causas (Vías de administración, dosis elevadas o tratamiento prolongado).

⁽¹⁶⁾ (3) Categoría en el tercer trimestre de gestación o en embarazo a término.

En la tabla 3 se muestra otra clasificación de los medicamentos más frecuentemente utilizados en función de su seguridad durante la gestación: ⁽¹⁶⁾

Tabla n°3⁽⁷⁾

Contraindicados	Permitidos en situaciones especiales	Probablemente seguros
Ciprofloxacino	Aciclovir	Amoxicilina
Doxiciclina	Albendazol	Ampicilina
Ganciclovir	Amikacin	Cefazolina
Griseofulvina	Aminoglucósidos	Cefoxitin
Ácido nalidíxido (Q)	Anfotericina B	Ceftazidime
Ofloxacina (Q)	Cloranfenicol* (en prematuros puede producir síndrome gris)	Ceftriaxone
Quinolonas	Clotrimazole*	Cefuroxima
Tetraciclinas	Eritromicina	Cefalosporinas
Antineoplásicos	Etionamide	Clindamicina
Isotretina	Fluconazol	Cloxacilina
Etretinato	Gentamicina	Co-amoxiclavulánico
Andrógenos	Itraconazol	Etambutol
Fármacos tiroideos	Ketoconazol	Imipenem
Anticonvulsivantes	Nitrofurantoína*	Isoniacida
Antidiabéticos orales	Pentamidina	Metenamina
Sedantes	Praziquantel	Nistatin
Anticoagulantes orales (-heparina)	Pyrimethamine	Penicilina
	Quinina	Piperacilina
	Estreptomina	Piracinamida
	Trimetropin/sulfametoxazol	
	Vancomicina	
	Rifampicina	
	Antineoplásicos	

Entre los medicamentos más utilizados por la población existen cambios sobre su tolerabilidad en el caso de las gestantes por lo que se refiere a su farmacodinamia o posibles efectos adversos. A continuación se citan los fármacos más frecuentemente utilizados y se mencionan las variabilidades que pueden existir para ellos en las mujeres embarazadas⁽⁷⁾

5.4 Fármacos teratogénicos según su función

Aparato digestivo y metabolismo

– Antiácidos. No utilizar bicarbonato sódico, porque puede producir alcalosis metabólica, edema y aumento de peso en la madre. Es preferible utilizar derivados alumínicos y magnésicos sobre los cálcicos.

– Antiulcerosos. Los antihistamínicos H₂ pertenecen a la categoría B.

– Antieméticos. Pertenecen a la categoría B: clorfenamina, ciclina, dexclorfeniramina, dimenhidrato, doxilamina, meclizina y metoclopramida. Pertenecen a la categoría C: difenhidramina y prometazina, y están asociados a hendidura labial y dislocación de cadera.

– Antiespasmódicos. Como los anticolinérgicos cuaternarios (glicopirrolato), relativamente seguros en mujeres embarazadas (categoría B).

Los de estructura terciaria (atropina, escopolamina, propantelina), si atraviesan la barrera placentaria, pueden provocar taquicardia fetal.

– Laxantes. Pertenecen a la categoría B la metilcelulosa y las sales de magnesio, pero están contraindicadas en pacientes con alteraciones cardiovasculares o renales.

– Antidiabéticos. La insulina es el de elección y pertenece a la categoría B.

Los hipoglucemiantes orales no se aconsejan, ya que están asociados a efectos teratogénicos.

– Vitaminas liposolubles. No se aconsejan en dosis masivas las vitaminas A, D y E, pues se asocian a efectos teratogénicos.

– Hormonas anabolizantes. Pertenecen a la categoría X, por lo que está contraindicado su uso en mujeres embarazadas.

Sangre y órganos hematopoyéticos

– Antiagregantes. Se puede utilizar ácido acetilsalicílico, con una dosis máxima de 360 mg/día, como tratamiento preventivo del infarto placentario.

– Anticoagulantes. Los cumarínicos (warfarina, acenocumarol) producen teratogenidad o muerte fetal. Se puede administrar la heparina.

– Antianémicos. Se deben de utilizar sales de hierro, sobre todo a partir del segundo trimestre, que es cuando aumentan las necesidades fisiológicas.

Aparato cardiovascular

– Cardiotónicos digitálicos. Atraviesan la barrera placentaria, concentrándose en el corazón fetal, pero se han demostrado seguros durante el embarazo, aunque requieren control clínico.

– Antianginosos. Los antagonistas del calcio (categoría C), aunque son eficaces, sólo deben ser tomados en situaciones de emergencia. No utilizar nitratos orgánicos (nitroglicerina).

– Antiarrítmicos. La lidocaína, que pertenece a la categoría B, no se debe utilizar en dosis elevadas.

– Antihipertensivos. No utilizar fármacos del grupo de los IECA, ya que se consideran de la categoría D. Los diuréticos y los bloqueadores beta tampoco se deben utilizar, pues se consideran en su mayoría de la categoría C.

Aparato locomotor

– AINE. Inhiben la síntesis de prostaglandinas, por lo que pueden producir constricción y cierre del ductus arterioso fetal. Los derivados arilpropiónico y aril acéticos (fenoprofeno, ibuprofeno, sundilac, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco y sundilac) pertenecen a la categoría B.

No están indicadas las pirazonas (fenilbutacina, indometacina, flurbiprofeno) que pertenecen a la categoría C. El paracetamol es el analgésico de elección y el más seguro durante la gestación. El ibuprofeno pertenece a la categoría B, pero se convierte en D en el tercer trimestre de embarazo, ya que se asocia a la constricción del ductus arterioso fetal.

– Anestésicos locales. Como la lidocaína y la mepivacaína. Son seguros y no están contraindicados en el embarazo.

Antirreumáticos

Son de la categoría C las sales de oro. Hay que desaconsejar su uso en gestantes.

Antigotosos

El probenecid es de categoría B, por lo que es el único que se usa con cierta seguridad, ya que el alopurinol pertenece a la categoría C y la colchicina a la D.

Sistema nervioso central

– Opiáceos. La morfina pertenece a la categoría B. Hay que evitar un tratamiento prolongado, ya que se presentaría el síndrome de abstinencia en el recién nacido.

– Analgésicos no opioides. El paracetamol es el de elección, aunque también se puede administrar ácido acetilsalicílico en los primeros meses.

– Antiepilépticos. Pertenecen a la categoría D. Se deben ajustar las dosis al mínimo.

– Antipsicóticos. El alopurinol es de uso eventual en caso de crisis.

– Ansiolíticos/hipnóticos. No deben utilizarse.

– Sales de litio. Se pueden usar en el segundo y tercer trimestres de gestación, pero debe evitarse la administración prolongada.

– Antidepresivos. No se deben utilizar.

– Alcohol. Pertenecen a la categoría X. Puede provocar el síndrome alcohólico fetal.

– Tabaco. Puede disminuir el peso del recién nacido en 200 g. No administrar nicotina en forma de parches a las embarazadas.

Aparato respiratorio

– Rinológicos. Se pueden utilizar con una administración máxima de 1 dosis cada 8 horas durante 3 días.

- Antiasmáticos. El cromoglicato pertenece a la categoría B.
- Antitusivos. El dextrometorfano pertenece a la categoría C

Dermatológicos

No se deben utilizar, ya que los antipsoriásicos y los antiacnéicos, como la isotretionina, pertenecen a la categoría X a causa de su citotoxicidad.

Aparato genitourinario

- Tricomoniácidas. El metronidazol, aunque pertenece a la categoría B, no se debe utilizar durante el primer trimestre.
- Antifúngicos vaginales. Miconazol y nistatina se pueden utilizar por vía vaginal.
- Inhibidores del parto. La ritodina, de categoría X, está contraindicada en la primera mitad del embarazo y en cardiópatas y diabéticos.
- Progestágenos. Su uso como abortivo sugiere su inconveniencia en embarazadas.
- Estrógenos. Pertenecen a la categoría X, por lo que no se deben utilizar.
- Antiinfecciosos urinarios. Por vía sistémica se pueden utilizar betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas) y macrólidos en alergias. También se pueden utilizar el ácido nalidíxico y la cinoxacina, pues pertenecen a la categoría B.

Terapia hormonal

- Corticosteroides. Son de categoría B, como hidrocortisona, prednisolona y prednisona.
- Hormonas tiroideas. De categoría A, son de uso seguro durante el embarazo.
- Antitiroideas. Están clasificados en la categoría C, ya que pueden producir bocio fetal.

Anti infecciosos

- Está desaconsejado el uso de tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglucósidos y fluorquinolonas, ya que pertenecen a la categoría D.

- Se pueden utilizar con bastante seguridad penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y lincosaminas (clindamicina y lincamicina), que pertenecen a la categoría B.
- Como antituberculosos, la rifampicina sólo se utiliza cuando existe una resistencia a la asociación etambutol-isoniacida, que son de la categoría B.
- Las penicilinas y las cefalosporinas pertenecen al grupo B y están consideradas como seguras.
- La combinación de ácido clavulánico y amoxicilina, aunque también pertenece al grupo B, no se utiliza si no están específicamente indicados.

Anti fúngicos

- Anfotericina. De categoría B, se usa con seguridad en tóxicos. El dextrometorfano pertenece a la categoría C.
- Griseofulvina. Es de categoría C, ya que es teratógena en animales de experimentación.
- No se recomienda el metronidazol pese a pertenecer al grupo B.

Antivirales

Pertenecen a la categoría X, por lo que no se deben utilizar en mujeres embarazadas.

Antineoplásicos

Son teratogénicos de categoría X. Se contraindica su uso en gestantes.

5.6 Teratogenicidad de los antiepilépticos

El poder teratogénico de los anticonvulsivantes es difícil de precisar aunque se acepta que la gran mayoría se asocian con malformaciones congénitas. Esto es cierto y en la actualidad se reconocen una variedad de factores que contribuyen a la aparición de los defectos en el recién nacido. Se ha visto que las madres que sufren muchas crisis durante la gestación tienen hijos con mayor incidencia de malformaciones, igualmente las que usan varias drogas, consumen dosis altas de anticonvulsivantes o tienen antecedentes familiares de defectos congénitos.⁽⁴⁾

La posibilidad de que la epilepsia materna y la terapia farmacológica antiepiléptica puedan afectar adversamente al producto de la concepción ha recibido considerable atención en años recientes. Hay ahora amplia evidencia en cuanto a que los recién nacidos de madres epilépticas tienen aumento en la tasa de mortalidad y morbilidad (incluyendo malformaciones congénitas), en comparación con las madres control. No siempre resulta claro si esto se debe al efecto de las drogas, a la epilepsia misma o a otros factores ambientales.⁽⁴⁾

La epilepsia se vincula a un aumento en las anomalías congénitas por una predisposición común a las malformaciones congénitas y a la epilepsia. Los descendientes de madres epilépticas tienen mayor riesgo de nacer en forma prematura, con bajo peso al nacer, microcefalia, bajo puntaje en el índice de APGAR, retardo mental, malformaciones y morbilidad peri o neonatal. El riesgo de malformaciones se estima entre el 4 y el 8% en niños de madres que han hecho uso de anticonvulsivantes, lo que es dos o tres veces mayor que en la población general.⁽⁴⁾

El fenobarbital fue el primer agente antiepiléptico orgánico efectivo. Su toxicidad es relativamente baja, es barato y sigue siendo una de las drogas más efectivas usadas con este fin. Las concentraciones plasmáticas del fenobarbital pueden elevarse hasta en un 40% durante la administración simultánea de ácido valproíco. Se presenta en ampollas de 200mg para uso intramuscular y en tabletas de 100mg.⁽⁴⁾

La fenitoína puede producir erupciones cutáneas, que van desde una erupción morbiliforme hasta reacciones más severas como eritrodermia, eritema multiforme y necrosis tóxica epidérmica. Las alteraciones estéticas se constituyen en uno de los principales efectos adversos, consisten en el desarrollo de acné, hiperplasia gingival, hirsutismo y rasgos faciales toscos, lo cual resulta muy desagradable. Está disponible en ampollas de 250mg y cápsulas de 100mg.⁽⁴⁾

El ácido valproíco tiene un potencial teratogénico que ha estado sujeto a gran debate. Hay evidencia de ser más potente que la fenitoína y tan potente como la troxidona como teratígeno en animales. Se asocia con un riesgo mayor de compromiso del tubo neural, el cual alcanza el 3.8% de los productos vivos de madres que reciben este fármaco durante el

primer trimestre. Los hijos de madres que reciben más de 1.000mg/día están en mayor riesgo.⁽⁴⁾

El uso crónico durante el embarazo se relaciona con acumulación fetal del fármaco, alcanzándose niveles plasmáticos 1.4 veces superiores al materno, con una vida media de 45 horas en el recién nacido. Esto ocurre por una capacidad de glucuronización hepática disminuida para la droga. El ácido valproíco pasa en cantidades muy pequeñas a la leche materna, encontrándose en el lactante concentraciones desde 0.9% a 2.3% de las que se encuentran en la madre. Sin embargo, puede producir daño hepático en niños y adultos, por lo que se aconseja la monitorización cuidadosa del lactante en caso de usarse. Disponible en cápsulas de 250mg. ⁽⁴⁾

En madres tratadas con parametadiona o troxidona se ha informado que ocurren retardo de crecimiento prenatal, anomalías cardíacas y oftálmicas, retardo de desarrollo y facies características (cejas en forma de V, orejas de implantación baja, arco del paladar alto o paladar hendido e irregularidades dentarias). ⁽⁴⁾

Existe considerable evidencia de que el riesgo de teratogenicidad aumenta con la dosificación y con el número de drogas prescritas a la paciente. Ya que el uso de la polifarmacia en el tratamiento de la epilepsia es con frecuencia innecesario, se debería tener especial cuidado en racionalizar la terapia antes del embarazo. Sin embargo, es de la mayor importancia recordar que la principal causa de status epiléptico en la embarazada es la suspensión de la medicación por los temores a las malformaciones congénitas. El personal de salud no debe alentar esta práctica y por el contrario debe reforzar la necesidad de ingerir regularmente el medicamento y de realizar un control prenatal de alto riesgo. ⁽⁴⁾

6-Embarazo y patologías preexistentes relacionadas al FLAP

Epilepsia

Se considera que el 0,5% de las embarazadas padecen epilepsia. Los efectos que la enfermedad puede ejercer sobre el embarazo son varios:

– En pacientes con crisis frecuentes y de difícil control, la gestación empeorará el pronóstico.

- En pacientes bien controladas durante el embarazo, tendrán un pronóstico muy bueno.
- El incremento de las crisis durante el embarazo suele darse por un déficit de acción de las drogas antiepilépticas (DAE) por: a) abandono del tratamiento por temor a la teratogenia; b) disminución de la dosis por temor a la teratogenia; c) disminución de la dosis por náuseas, vómitos o mala absorción intestinal, y d) disminución de la concentración plasmática de DAE. ⁽⁶⁾

Debido a los ataques, la mujer embarazada con epilepsia presenta un elevado riesgo de tener hijos con malformaciones. Este riesgo se duplica si se tratan con DAE. ⁽⁶⁾

La mayoría de las epilépticas puede soportar sin riesgos el embarazo, incluso si están recibiendo anticonvulsivos, aunque los cambios metabólicos exigen el reajuste de las dosis. ⁽⁶⁾

Se han dado casos de malformaciones en hijos de epilépticas tratadas con hidantoína, produciéndose lo que se denomina síndrome fetal por hidantoína, que causa labio y paladar hendido, defectos cardíacos y malformaciones en uñas y dedos. También se conoce el síndrome de la carbamacepina, aumento de epóxido, un metabolito intermediario procedente de la carbamacepina con efectos embriotóxicos. Se ha detectado hipocalcemia en recién nacidos de madres tratadas con vigabatrina. La única DAE formalmente contraindicada en mujeres gestantes es la trimetadina. También existe una asociación l debido al sinergismo del efecto teratogénico de las DAE. ⁽⁶⁾

Se debe interrumpir el uso de los antiepilépticos en mujeres que planean su embarazo, cuando no suponga una reaparición de ataques; en los demás casos hay que minimizar las dosis. ⁽⁶⁾

La mayoría de antiepilépticos han sido asociados con malformaciones (categoría D). No obstante, los riesgos suelen ser menores a los asociados con las crisis epilépticas. La recomendación es ajustar la dosis a la menor recomendable. ⁽⁶⁾

En gestantes epilépticas existen algunas carencias que pueden afectar de forma mucho más grave e irreversible al niño de ésta que al de la madre no epiléptica, a saber: ⁽⁶⁾

– La carencia de vitamina D en gestantes epilépticas produce un efecto desmineralizado en el esqueleto fetal.

– El déficit de vitamina K produce en la madre abrupto, y en el feto, síndromes hemorrágicos.

– El metabolismo de los folatos también se ve aumentado por las DAE.

Se deberá aumentar, por tanto, la dosis de estas vitaminas respecto a las gestantes no epilépticas. ⁽⁶⁾

Hipertensión

No se sabe si existe autorregulación del riego sanguíneo del útero al disminuir la presión arterial en una embarazada hipertensa; puede haber una disminución en la circulación de la placenta y del feto. ⁽⁶⁾

En el segundo y tercer trimestres no hay indicación de tratamiento hipotensor, a menos que la presión diastólica sea superior a 95 mmHg. En un meta análisis recientemente publicado se indica que en embarazadas hipertensas con tratamiento antihipertensivo un mayor descenso en la presión arterial se relaciona con una mayor proporción de neonatos de bajo peso, comparado con embarazadas hipertensas no tratadas. ⁽⁶⁾

Desde esta perspectiva, y considerando poco probable que las embarazadas presenten efectos nocivos agudos o graves con una presión arterial inferior a 170/110, los autores se plantean si el tratamiento farmacológico es realmente beneficioso. No se debe aconsejar una restricción intensa de sal con o sin diuréticos, ya que puede haber daño fetal. ⁽⁶⁾

La metildopa y la hidralazina son los fármacos hipotensores que más se usan, ya que no tienen efectos adversos importantes sobre el feto. Se ha detectado algún caso de hipotensión fetal con metildopa y de trombocitopenia neonatal con la hidralacina. ⁽⁶⁾

Los bloqueadores betas, aunque parecen seguros, se deben desaconsejar durante el primer trimestre y emplear a dosis bajas e interrumpir el tratamiento unos días antes del parto, pues contraen la musculatura lisa uterina. ⁽⁶⁾

Los diuréticos se deben evitar durante el embarazo, ya que reducen el volumen plasmático materno y, como consecuencia, pueden reducir la perfusión útero placentaria y provocar trastornos hidroeléctricos en la madre y el feto. Los IECA y los antagonistas de la angiotensina se han mostrado teratogénicos en el embarazo de animales. ⁽⁶⁾

Cardiopatía

Durante el embarazo aparecen importantes cambios circulatorios. En el caso de la mujer afectada de cardiopatía, el embarazo puede conducir a un empeoramiento debido a los cambios circulatorios. Los efectos más patentes sobre el sistema circulatorio producidos por el embarazo son: ⁽⁶⁾

- Aumento del volumen circulatorio a partir de la sexta semana de embarazo, sin aumento de glóbulos rojos, y anemia fisiológica del embarazo.

- Aumento del gasto cardíaco.

- La presión arterial tiende a caer. La mayor caída se produce durante el segundo trimestre.

Si la mujer necesita la administración de un anticoagulante, los muscarínicos están contraindicados, ya que son teratogénicos. Se utiliza como fármaco de elección la heparina, aunque se ha asociado con una elevada tasa de abortos (37,5%). ⁽⁶⁾

Ante arritmias cardíacas, deben evitarse los antiarrítmicos, aunque no suelen plantearle problemas al feto. En taquiarritmias de madre o feto se suelen emplear amiodarona, lidocaína, bloqueadores beta y verapamilo por vía endovenosa. ⁽⁶⁾

Los diuréticos deben evitarse y sólo utilizarse en caso de insuficiencia cardíaca. En una cardiopatía isquémica, los bloqueadores betas son los preferidos como tratamiento. Si se presentara una angina puede utilizarse nitroglicerina sublingual. ⁽⁶⁾

Arritmias potencialmente letales se pueden tratar con amiodarona (no se debe dar lactancia posterior ni utilizar anestesia epidural durante el parto). ⁽⁶⁾

Alergia

Se consideran como relativamente seguros (categoría B) los antihistamínicos, excepto la difenhidramina y la prometazina (categoría C), que se han asociado con hendidura labial y dislocación de cadera. ⁽⁶⁾

Para los fármacos rinológicos (simpaticomiméticos) debe considerarse el riesgo de que se produzca absorción sistémica (taquicardia fetal), por lo que se debe administrar como máximo una dosis cada 8 horas. ⁽⁶⁾

Asma

La existencia de asma mal controlada durante la gestación aumenta el riesgo de complicaciones materno-fetales como preclampsia, parto prematuro, neonato de bajo peso y muerte neonatal. ⁽⁶⁾

Se aceptan el cromoglicato (categoría B) y algunos broncodilatadores beta adrenérgicos (fenoterol, terbutalina), aunque estos últimos pueden producir taquicardia e hipoglucemia neonatal. También se acepta el uso de aerosoles con corticoides (becloasma). ⁽⁶⁾

Diabetes

Durante el embarazo están contraindicados los antidiabéticos orales, por ello se aconseja a las diabéticas que se traten con insulina ajustando las dosis antes del embarazo. ⁽¹⁶⁾

Cáncer

Todos los antineoplásicos son teratogénicos potenciales debido a sus efectos citotóxicos. ⁽⁶⁾

7-Papel del Acido fólico

Hace alrededor de 2500 años que Hipócrates expuso la filosofía de que “alimento es medicina”. Este pensamiento permaneció en la obscuridad hasta el siglo 19. En los primeros cincuenta años del siglo veinte vimos el descubrimiento de los elementos esenciales y de las vitaminas, especialmente en el contexto de las enfermedades que producen su deficiencia. ⁽³⁾

Los defectos congénitos representan una de las principales causas de mortalidad y discapacidad infantil en los países industrializados. Hace pocas décadas, su prevención ha descansado básicamente en el asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal y la educación destinada a evitar el uso de agentes potencialmente teratógenos, tales como el alcohol... Sin embargo, el reconocimiento de que el consumo de ácido fólico puede prevenir defectos del tubo neural así como otras malformaciones abrió un nuevo camino para su prevención. Ya en 1965 Hubbard y Smithells sugirieron una posible asociación entre dichos defectos y los factores nutricionales, haciendo alusión al ácido fólico. Smithells llegó a usar suplementos multivitamínicos para prevenir dichos defectos; sin embargo los buenos resultados obtenidos no fueron aceptados de forma universal debido a la falta de una adecuada aleatorización. Fue en 1991 cuando el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MRC Vitamin Study Research Group) hizo públicos los resultados de un estudio amplio sobre la suplementación con ácido fólico. Los datos demostraron de manera concluyente que hubo una reducción del 72% en la recurrencia de defectos del tubo neural en el grupo que tomó dosis diarias de cuatro miligramos de ácido fólico. En 1992 Czeizel y Dudas investigaron a otro grupo de mujeres para que recibieran o bien 0.8 mg de ácido fólico o bien un suplemento de oligoelementos diariamente desde al menos un mes antes de la concepción. De nuevo hubo resultados que relacionaban el ácido fólico y dichos defectos del tubo neural, principalmente espina bífida y anencefalia. Diferentes estudios de vigilancia han identificado un riesgo reducido entre aquellas mujeres que declararon tomar periconcepcionalmente cantidades adecuadas de ácido fólico, mientras que sólo uno no pudo demostrar su efecto protector (Mills y cols, 1989).⁽³⁾

Este efecto preventivo del ácido fólico, ha sido corroborado por el estudio intervencional llevado a cabo por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en dos áreas de China (Berry y cols 1999). Los investigadores descubrieron que entre las mujeres que tomaron 400 mcg desde su examen prematrimonial hasta el final del primer trimestre de embarazo, el riesgo de defectos en el tubo neural se redujo en un 85% en la región con alta prevalencia y en un 40% en la región de baja prevalencia.⁽³⁾

Pero no sólo valdría para prevenir defectos en el tubo neural, sino que se ha informado sobre la prevención primaria de otros defectos congénitos, tales como fisura del paladar, cardiopatías congénitas, anomalías urogenitales y síndrome de Down, sin embargo los datos aún no son concluyentes y surgen dudas con respecto a la relación de estos defectos y el ácido fólico. Con respecto al síndrome de Down y a los defectos del tubo neural parecen estar influenciados por los mismos determinantes genéticos del metabolismo de la unidad del carbón, y los datos diferentes en función de las áreas geográficas parecen que se podrían explicar por diferencias en el ambiente alimentario y las características genéticas de las poblaciones. ⁽³⁾

Estructura e Ingestas:

Desde hace ya unos años que en las ingestas recomendadas de energía y nutrientes de EE.UU. y Canadá se viene distinguiendo entre folato (folate), folatos alimentarios (food folate) y ácido fólico (folic acid); con el fin de aclarar conceptos y evitar diferentes interpretaciones. El folato se propone como término genérico para esta vitamina hidrosoluble, que comprende un grupo de compuestos de estructura química similar. Estos diferentes folatos pueden estar presentes en concentración variable en los alimentos (folatos alimentarios). El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico, PGA) es la forma sintética farmacéutica de la vitamina y la que encontramos en los diferentes medicamentos y complejos vitamínicos así como en los suplementos que se añaden a los diferentes alimentos para así enriquecerlos. ⁽³⁾

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio: Descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Área donde se realizara el estudio y período de estudio: En el área de estadística del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, en el periodo de Enero 2005 – Junio 2013.

Población de estudio: Todos los expedientes de niños con fisura labio alveolar palatina cuyas madres usaron algún tipo de fármaco o sustancia durante el tiempo de gestación y que acudieron al Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales en el periodo de Enero 2005 – Junio 2013.

Criterios de inclusión y exclusión:

• Inclusión:

- Los expedientes de los neonatos con FLAP, cuyas madres usaron algún tipo de fármaco o sustancia durante el primer trimestre de la gestación, en el período del estudio.
- Se tomara en cuenta el fármaco o sustancias teratogénica que tenga el grado más alto dentro de la clasificación propuesta por la FDA.

• Exclusión:

- Los expedientes de los neonatos con FLAP, cuyas madres no usaron algún tipo de fármaco o sustancia teratogénica durante la gestación, en el período del estudio.
- Los expedientes de los neonatos con FLAP, que no se encuentran comprendidos en el período del estudio.
- Los neonatos con malformaciones congénitas en otras localizaciones anatómicas, o en otros órganos y sistemas, cuyas madres usaron algún fármaco durante el embarazo.
- Los neonatos sin ninguna afección congénita.

Recolección de la información:

La información fue recolectada en una ficha que contiene las variables que permiten dar cumplimiento a los objetivos ya descritos.

La fuente de información fue de carácter indirecta, secundaria, a través de revisión de expedientes clínicos de las madres que procrearon niños con Fisura Labio Alveolar Palatina y que fueron tratadas con algún tipo de fármaco o consumieron algún tipo de sustancia teratogénica, que acudieron al Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales.

Se utilizara de referencia la Clasificación de teratogenicidad de sustancias y fármacos conocida por la FDA (Food and Drugs Fundation).

Plan de tabulación y análisis:

La tabulación y cómputos de los datos fueron efectuados por medios computarizados, utilizando el programa SPSS versión 20, se realizara entrecruzamiento de variables, presentándose los resultados en cuadros y gráficos de barras y de pastel los cuales luego se procesaron en los programas Word y Excel 2010.

Variables

Datos Generales:

- Edad de la madre
- Sexo del neonato

Características del fármaco o sustancia teratogénica:

- Fármacos o sustancias teratogénicas
- Categoría del fármaco según FDA

Características de FLAP

- Tipo de FLAP

Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Escala/Valor
Edad (Madre)	Período de tiempo en años desde el nacimiento al día del parto.	Expresado En Expediente Clínico (rango según seguridad del embarazo OMS)	10-19, 20-29, 30-35, 36-40
Sexo (Niño)	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente	Expresado En Expediente Clínico	M____ F____
Categoría del fármaco según FDA	Listado de la FDA sobre el rango de teratogenicidad de los medicamentos más usados al suministrarlo en embarazadas.	Expresado en la lista oficial de la FDA sobre teratogenicidad farmacológica	Categoría A. No se ha demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre. Categoría B. En animales no hay teratogenicidad, o sí la hay pero no se ha confirmado en humanos. Categoría C. Es teratógeno en animales. Categoría D. Es teratógeno en humanos, pero en peligro de muerte materna se pueden utilizar. Categoría X. Es teratógeno en humanos y sus riesgos superan los posibles beneficios.

Tipo de Fisura labial alveolo palatina	Características específicas del tipo de malformación que distingue la misma	Expresado En Expediente Clínico	1.Fisura labial unilateral 2.Fisura labiopalatina completa 3.Fisura bilateral 4.Fisura palatina incompleta 5.Fisura palatina submucosa
Fármaco o sustancia teratogenica	Toda sustancia química utilizada para tratar distintas patologías que tiene efectos teratogénicos sobre el feto.	Expresado En Expediente Clínico	Nombre Genérico del fármaco : Ácido Fólico Acido Valproico Alcohol Amoxicilina Anticonceptivos Aspirina Captopril Cefadroxilo Clonazepan Clotrimazol Codeína Diclofenaco Doxiciclina Drogas Enalapril Feinitoina Fluconazol Hierro Ibuprofeno Insulina Iquimidol Ketoprofeno Ketotifeno Lidocaína Mebendazol Medex Metronidazol Miconazol Multivitamínico Omeprazol Paracetamol Penicilina Prednisona Propanolol

			Ranitidina Rifampicina Salbutamol Tetraciclina Tiamina Vitamina A
--	--	--	---

RESULTADOS

Objetivo N°1 Establecer la prevalencia y tipo de FLAP según edad de la madre y Sexo del neonato.

Tabla N°1

Tabla de contingencia Edad de la madre (agrupado) * Tipo de FLAP							
		Tipo de FLAP					Total
		Fisura Labial Unilateral	Fisura Labio Palatina Completa	Fisura Bilateral	Fisura Palatina Incompleta	Fisura Palatina Submucosa	
Edad de la madre (agrupado)	10 a 19	12	10	11	12	4	49
	% del total	6%	5%	5.5%	6%	2%	24.5%
	20 a 29	20	26	20	19	2	87
	% del total	10%	13%	10%	9.5%	1%	43.5%
30 a 35		11	18	6	8	6	49
	% del total	5,5%	9%	3%	4%	3%	24.5%
36 a 40		5	1	6	3	0	15
	% del total	2.5%	0.5%	3%	1.5%	0%	7.5%
Total		48	55	43	42	12	200
% del total		24%	27.5%	21.5%	21%	6%	100%

Resultados N°1

Se observó que el rango con mayor casos de FLAP es el de 20 a 29 con un porcentaje de 43.5% donde el FLAP mas encontrado es la fisura labio palatina completa con un total de 26 casos q equivalen a 13% del total de los casos estudiados y no muy alejado de esto la fisura labial unilateral con 20 casos (10% del total de los casos), la fisura bilateral con 20 casos (10% del total de los casos) y la fisura palatina incompleta con 19 casos (10% del total de los casos) a diferencia de la fisura palatina submucosa donde sólo se registraron 12 casos q equivalen al 6% del total de los casos, la prevalencia más alta fue en el rango 30 a 35 años, con un total de 6 casos registrados.

Objetivo N°2 Establecer la prevalencia y tipo de FLAP según edad de la madre y Sexo del neonato.

Tabla N°2

Tabla de contingencia Sexo del neonato * Tipo de FLAP							
		Tipo de FLAPI					Total
		Fisura Labial Unilateral	Fisura Labio Palatina Completa	Fisura Bilateral	Fisura Palatina Incompleta	Fisura Palatina Submucosa	
Sexo del neonato	F	25	29	23	19	10	106
	% del total	12.0%	14,5%	11.5%	9.5%	5%	53%
	M	23	26	20	23	2	94
	% del total	11.5%	13%	10%	11.5%	1%	47%
Total		48	55	43	42	12	200
% del total		24%	27.5%	21.5%	21%	6%	100%

Resultados N°2

En relación al sexo del neonato, respecto al tipo de FLAP se observó que el sexo femenino se encuentra ligeramente por encima del sexo masculino con 106 casos que equivalen al 53% del total de los casos y el 47 % restante para el sexo masculino. El tipo de FLAP mas encontrado es la Fisura labio palatina completa con 55 casos en total; 29 casos para el sexo femenino (27.4% del total de los casos para el sexo femenino) y 26 casos para el sexo masculino (27.7% del total de los casos para el sexo masculino), otro datos a relevar es que la fisura palatina submucosa se presentó más en neonatos del sexo femenino con un total de 10 casos y en los neonatos del sexo masculino sólo se presentaron 2 casos.

Objetivo N°3 Mencionar los fármacos o sustancias teratogénicas reconocidas por la FDA, utilizadas durante el primer trimestre de gestación por madres de neonatos con FLAP.

Tabla N°3

Fármaco o sustancia teratogénica ingerida	Frecuencia	Porcentaje
Ácido Fólico	18	9.0
Ácido Valproíco	12	6.0
Alcohol	13	6.5
Amoxicilina	16	8.0
Anticonceptivos	9	4.5
Aspirina	2	1.0
Captopril	3	1.5
Cefadroxilo	1	.5
Clonazepan	1	.5
Clotrimazol	21	10.5
Codeina	3	1.5
Diclofenaco	3	1.5
Doxiciclina	1	.5
Drogas	7	3.5
Enalapril	8	4.0
Fenitoina	12	6.0
Fluconazol	4	2.0
Hierro	6	3.0
Ibuprofeno	7	3.5

Insulina	6	3.0
Iquimodil	1	.5
Ketoprofeno	1	.5
Ketotifeno	2	1.0
Lidocaina	1	.5
Mebendazol	1	.5
Medex	1	.5
Metronidazol	4	2.0
Miconazol	1	.5
Multivitaminico	1	.5
Omeprazol	6	3.0
Paracetamol	1	.5
Penicilina	3	1.5
Prednisona	1	.5
Propanolol	3	1.5
Ranitidina	5	2.5
Rifampicina	1	.5
Salbutamol	10	5.0
Tetraciclina	2	1.0
Tiamina	1	.5
Vitamina A	1	.5
Total	200	100.0

Resultados N°3

Se encontró un total de 40 fármacos o sustancias las cuales se utilizaron en el primer trimestre de gestación, siendo los fármacos o sustancias más utilizadas: Ácido Fólico (18 casos), Ácido Valproíco (12 casos), Alcohol (13 casos), Amoxicilina (16 casos), Clotrimazol (21 casos), Fenitoína (12 casos) y salbutamol (10 casos); aparecen dos sustancias o fármacos que no pueden ser utilizados bajo ninguna circunstancia en la gestación: Anticonceptivos orales (9 casos) y Drogas (7 casos).

Objetivo N°4 Relacionar el tipo de fármaco o sustancia teratogénica utilizada durante el primer trimestre de gestación, de acuerdo a su categoría, con el tipo de FLAP de los neonatos.

Tabla N°4

Tabla de contingencia Clasificación del fármaco según FDA * Tipo de FLAP							
		Tipo de FLAP					Total
		Fisura Labial Unilateral	Fisura Labio Palatina Completa	Fisura Bilateral	Fisura Palatina Incompleta	Fisura Palatina Submucosa	
Clasificación del fármaco según FDA	A	8	4	4	3	2	21
	% del total	4%	2%	2%	2.5%	1%	10,5%
	B	24	18	8	20	5	75
	% del total	12%	9%	4%	10%	2.5%	37%
	C	6	13	6	7	1	33
	% del total	3%	6.5%	3%	3.5%	0,5%	16.5%
D	7	15	20	10	3	55	
% del total	3.5%	7.5%	10%	5%	1.5%	27%	
X	3	5	5	2	1	16	
% del total	1.5%	2.5%	2.5%	1%	0.5%	8%	
Total		48	55	43	42	12	200
% del total		24%	27.5%	21.5%	21%	6%	100%

Resultados N°4

Como resultado de la relación del tipo de fármaco según la FDA con respecto al tipo de FLAP que pudo haberse provocado; los medicamentos o sustancias teratogénicas más utilizados fueron los de la categoría B, con 75 casos, equivalente al 37.5% del total de los casos y seguido por los fármacos de la categoría D, con 55 casos, equivalente al 27.5% del total de los casos; los de categoría B están más relacionados con la fisura labial unilateral con 24 casos y los de tipo D con la fisura bilateral con 20 casos, se utilizaron 16 fármacos del tipo X que equivalen al 8% del total de los casos, relacionándose más con la fisura labio palatina completa y fisura bilateral con 5 casos cada una.

DISCUSIÓN DE DATOS

Se revisaron 200 expedientes de neonatos que nacieron en el HEODRA con algún tipo de FLAP cuyas madres utilizaron algún tipo de fármaco o sustancia teratogénica durante el primer trimestre de gestación.

Hubo una relación del sexo femenino con respecto al sexo masculino de 106:94, en otros estudios sobre la prevalencia de FLAP en ambos sexo como es el estudio de Suleiman y Hamzah (1997-2000) o el estudio de Antoszewski y KruK (1998), siempre han demostrado una ligera predilección del FLAP en el sexo femenino así como lo demuestra este estudio.

Con respecto al rango de edad de la madre las cuales procrearon neonatos con FLAP fue el de los 20-29 con un 43.5% del total de los casos, esto se debe a que en este rango es donde la mujer está más fértil y más preparada para dar a luz, por lo tanto la mayoría de los casos iban a presentarse en este rango sin embargo el resto de los casos se presentaron en 10-19 y 30-35 ambos con 49 casos, un embarazo temprano según la OMS puede llevar a que el neonato tenga más tendencia a desarrollar una malformación congénita hablando del primer rango; en el rango de 35 a 40 se presentaron 15 casos en este rango hay un embarazo tardío haciendo que el neonato este mas predispuesto a estas malformaciones.

Se encontraron 40 fármacos o sustancias teratogénicas utilizadas dentro de los 200 casos, donde las más utilizadas fueron los anticonvulsivantes, la mayoría de estos fármacos pertenecen a la categoría D según la FDA, pero los cuales no pueden ser suspendidos a las mujeres con este tratamiento por lo cual se recomienda regularlo; se encontraron 16 casos donde se utilizó anticonceptivos y drogas estas dos sustancias pertenecen a la Categoría X no deben de usarse bajo ninguna circunstancia en mujeres embarazadas según la FDA.

La categoría de fármacos más utilizada fue la B lo cuales son muy comunes y no provocarían ningún peligro al feto para desarrollo de malformación ya que no han demostrado ser teratogénicos en humanos, luego le siguieron los fármacos o sustancias de las categoría D con 55 casos los cuales si son altamente teratógenos pero en peligro de muerte materna se pueden utilizar, dentro de estos entran los antiepilépticos mencionados en el párrafo anterior.

CONCLUSIONES

1. El tipo de FLAP mas encontrado fue la fisura labio palatina completa en el rango de edad de 20 a 29.
2. La prevalencia FLAP en neonatos fue de 106 casos para el sexo femenino y 94 casos para el sexo masculino en ambos resalto la fisura labio palatina completa; la fisura palatina submucosa resalto en el sexo femenino.
3. Los fármacos o sustancias teratogénicas más utilizadas fueron Ácido Fólico, Acido Valproíco, Alcohol, Amoxicilina, Clotrimazol, Fenitoína y salbutamol y se presentan dos fármacos o sustancias potencialmente teratogénicas: Anticonvulsivantes orales y Drogas.
4. La categoría de fármacos más utilizados propuestas por la FDA fueron la categoría B seguido por la D y se registraron casos en las que se utilizó de la categoría X.

RECOMENDACIONES

1. Dar a conocer a las mujeres en edad reproductiva sobre los efectos teratógenos de los fármacos y sustancias durante el periodo de gestación, mediante charlas en la comunidad y los centros de salud.
2. Incentivar a las mujeres embarazadas a hacer uso correcto del ácido fólico, para prevenir malformaciones congénitas.
3. Instruir a los trabajadores de la salud acerca de la clasificación propuesta por la FDA de fármacos y sustancias teratógenas, para que tengan un uso más adecuado en sus pacientes.

BIBLIOGRAFIA

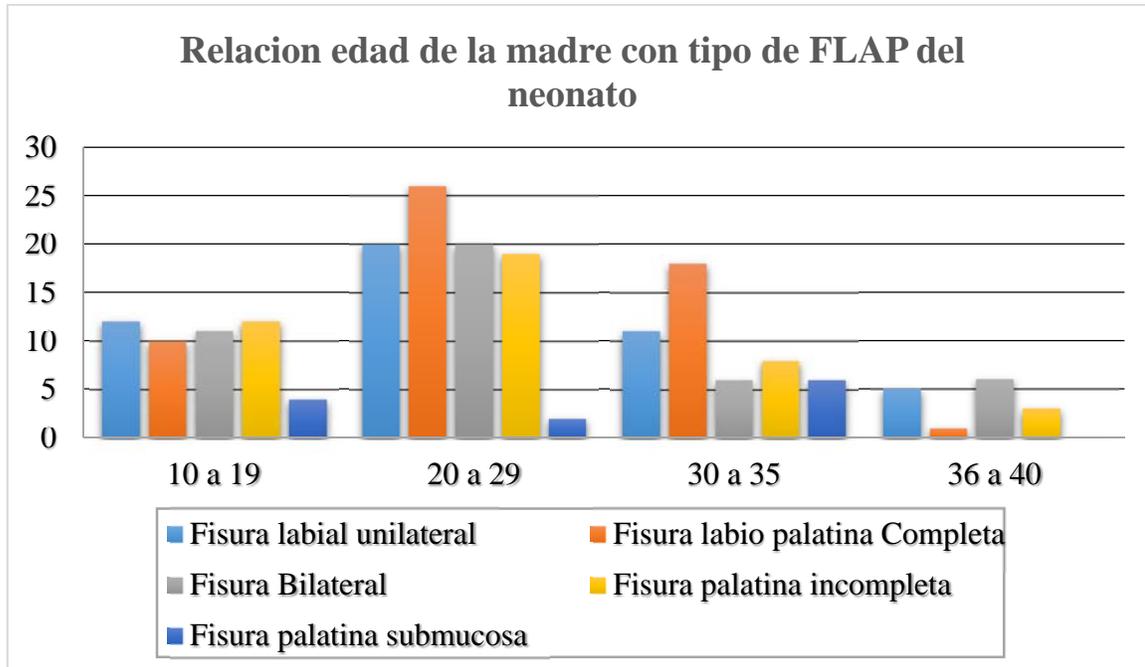
1. Abraham Abramovich. "Embriología de la región maxilofacial". Tercera edición. 1997. Editorial Médica Panamericana.
2. Alfonso, Jorge Levi. Cirugía Maxilofacial Pediátrica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2007
3. American Academy of Pediatrics - Comitee on Genetics. "Ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural." Pediatrics (ed. española) (Ediciones Doyma S.A.) 48, no. 2 (Agosto 1999)
4. Aprende en línea [sede Web]. Luis Javier Castro Naranjo, Universidad de Antioquia, Colombia, 2006 [Enero 2013]. Disponible en:
http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/574/Lectura_No.6_UV.pdf
5. C. Suarez, L. M. Gil-Carcedo, J. Marco, J. E. Medina, P. Ortega y J. Trinidad. Tratado De Otorrino. Y Cirugia De Cabeza Y Cuello. Ed. Médica Panamericana, 2007.
6. Ceriani. NEONATOLOGIA PRACTICA 4 ed. Ed. Médica Panamericana,
7. Elsevier [sede Web]. Offarm: Coordinadora de Atención Farmacéutica del COF de Valencia; 2002 [8 de sept. 2013]. De Encarna Cardo. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I). Medicación y teratogenicidad [4 pantallas]. Disponible en <http://zl.elsevier.es>
8. G. Palomero, Vázquez María T., Vegas Juan A., Naves Fernando A., Rodríguez C. Lecciones de Embriología, 1 ed. Universidad de Oviedo, España 2004.
9. Gardner Eldon John , Michael J. Simmons, D. Peter Snustad. Principios de genética, 1 ed. Editorial Limusa S.A. De C.V., 1998.
10. Gomez de Ferraris, Maria Elisa. Histologia y Embriologia bucodental. 2 ed. Madrid. Nedica Panamericana, 2002.
11. Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher. Neonatología: fisiopatología y manejo del recién nacido. Ed. Médica Panamericana, 2001.
12. Hernández Herrero, Alfonso Moreno Gonzalez, Francisco Zaragoza Garcia, Alberto Porras Chavarino. Tratado de Medicina Farmaceutica / Treatise on Pharmaceutical Medicine. Ed. Médica Panamericana, 2010.

13. Hübner Maria Eugenia, Ramirez Fernandez Rodrigo y Hernandez Julio Nazer. Malformaciones Congenitas: Diagnostico y manejo neonatal, 1 ed. Editorial Universitaria, Chile 2004.
14. Johannes W. Rohen, Elke Lütjen-Drecoll. Embriología funcional: una perspectiva desde la biología del desarrollo. Ed. Médica Panamericana, 2007.
15. Kaban B. Leonard, Troulis J. Maria. Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery. 1 ed. USA. Saunders, 2004.
16. Keith Moore y Persaud, Embriología con orientación clínica, 7º Ed., Editorial McGraw Hill Interamericana, México 2010.
17. Langman. Fundamentos de Embriología Médica 1ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006.
18. M. Torrez Luis. Tratado de Cuidados Críticos y Emergencias, 1 ed. Ediciones el ARAM, España 2002.
19. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL y cols. The absence of a relationship between the periconceptional use of vitamins and NTDs. N Engl J Med.
20. Nuñez Pedro Pinto. Malformaciones Congenitas 1ed. Ediciones Uninorte, Colombia, 1998.
21. Raspall Guillermo." Cirugía Maxilofacial. Patología quirúrgica de la cara, boca, cabeza y cuello." Editorial Médica Panamericana, 1997.
22. Rozen Fuller Isaac. Labio y Paladar Hendido: conceptos básicos. Instituto Mexicano del seguro social, Mex. 2000.

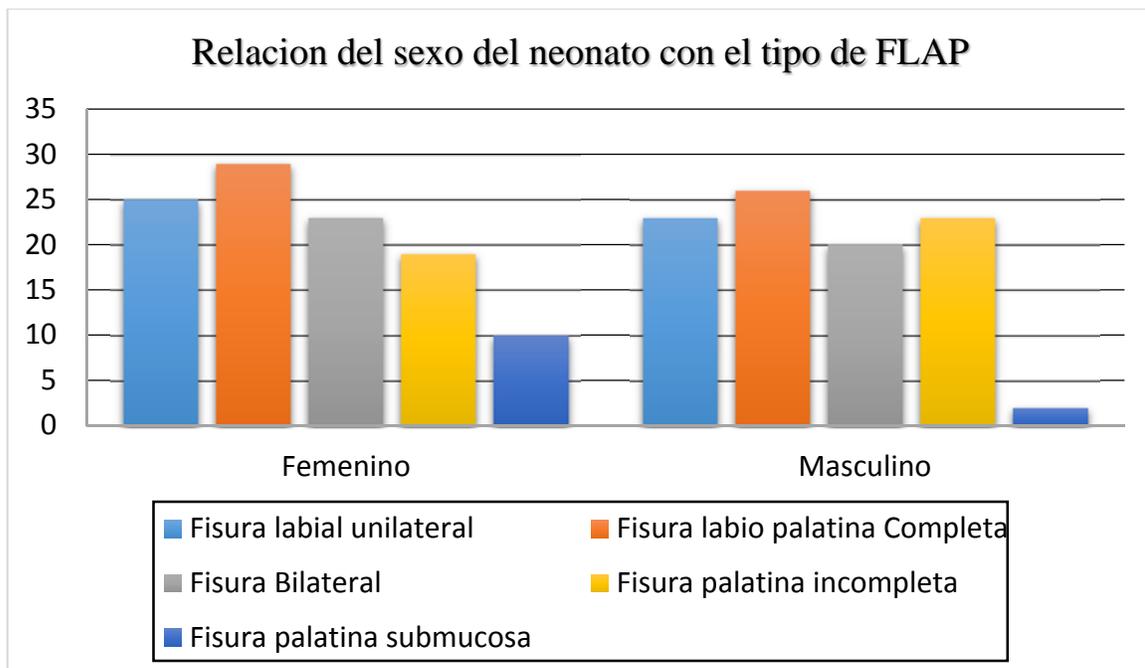
ANEXOS

Gráficos

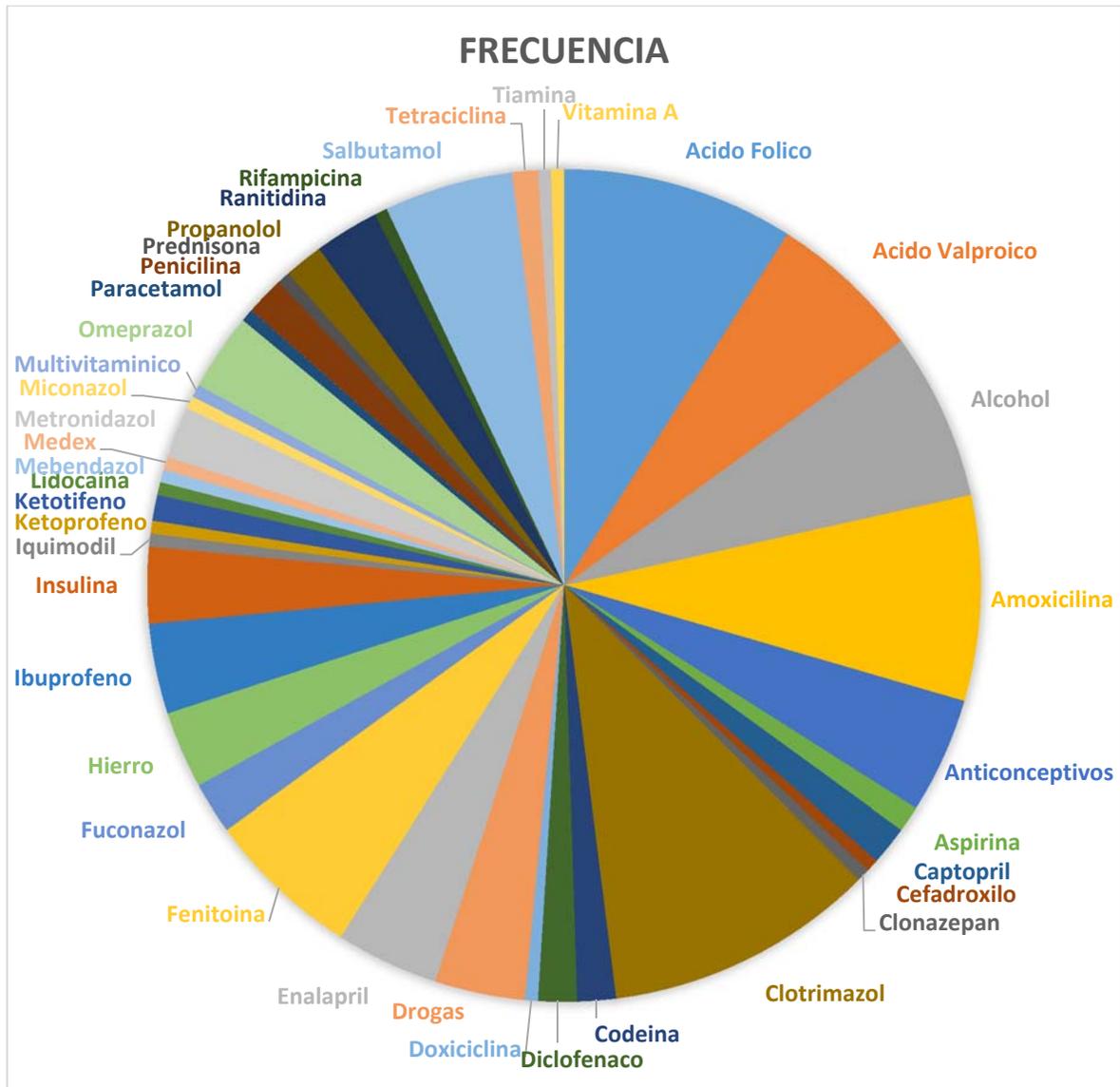
N°1



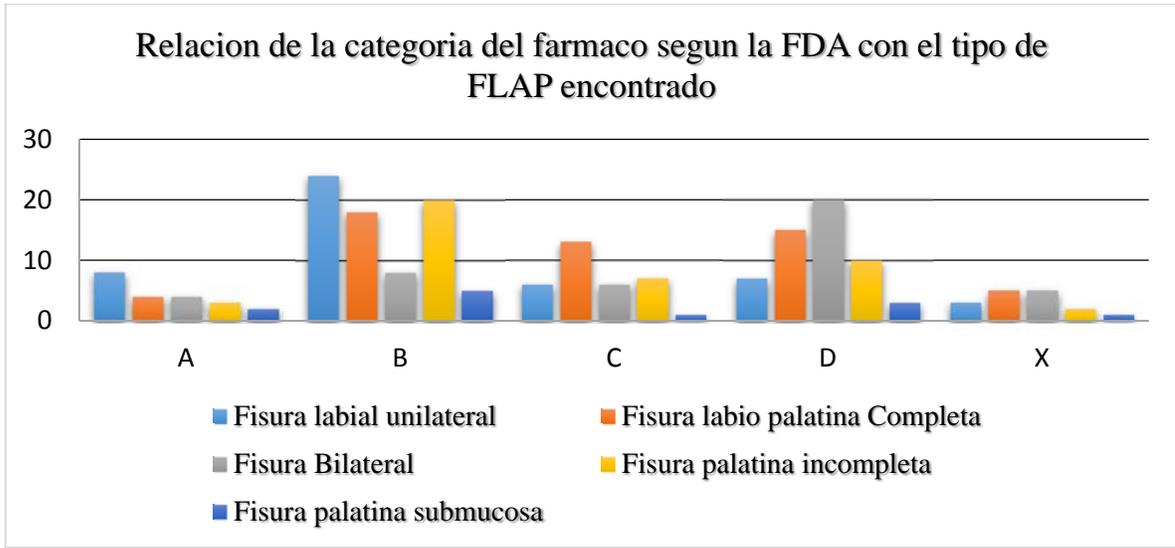
N°2



Nº3



N4



Ficha de recolección de datos

Ficha de Recolección

Nº expediente:

Sexo del niño: F/M

Edad de la madre:

Fármacos o sustancias Utilizadas: Tipo de FLAP:

Clasificación según FDA: A/B/C/D/X

Cartas de Autorización

León, Nicaragua 10/6/2013

Dr. Marcial Montes:
Subdirector Médico HEODRA

El motivo de la presente es para solicitarle permiso para revisar expedientes en el departamento de Estadística del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello.

Soy egresado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- León. La razón por la que solicito su permiso es para la revisión de los expedientes y recolección de datos de mi tesis titulada: "Prevalencia de fisura labio alveolo palatina en neonatos cuyas madres fueron tratadas con anticonvulsivantes durante la gestación en el HEODRA, en el periodo comprendido enero 2000 – diciembre 2010", la cual ha sido revisada por mi tutor, Dr. Kenneth Maynard Escobar (Cirujano Maxilofacial), quien labora Ad Honorem por el convenio MINSA- UNAN en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello.

Sin más a qué referirme y agradeciendo de antemano su colaboración.

Me despido cordialmente...

Armando S. Rugama Cerda

Armando S. Rugama Cerda




Br. Armando Sebastián Rugama Cerda

Nº de carnet: 06-01939-0

León, Nicaragua 10/6/2013

Dr. Marcial Montes:
Subdirector Médico HEODRA

El motivo de la presente es para hacer constar q el estudiante Armando Rugama con numero de carnet 06-01939-0 de la facultad de Odontologia UNAN-Leon esta realizando la tesis con tema: "Prevalencia de fisura labio alveolo palatina en neonatos, en madres que fueron tratadas con anticonvulsivantes durante la gestación en el HEODRA, en el periodo comprendido enero 2000 – diciembre 2010" bajo mi tutoria para la cual necesita ingreso al área de Estadística del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello para revisar los expedientes relacionados con el tema.

Sin más a qué referirme y agradeciendo de antemano su colaboración,

Me despido cordialmente...

Handwritten signature of Dr. Marcial Fco. Montes Orozco with the initials "KSB." written above it.



Dr. Marcial Fco. Montes Orozco
Médico Cirujano
UNAN - LEON
MSP - UNAN Managua
Msc Salud Internacional
COD. 11902

Dr. Kenneth Maynard
Cirujano Maxilofacial
Codigo: 15164

Handwritten signature of Dr. Kenneth Maynard Escobar.

Dr. Kenneth Maynard Escobar
Cirujano Maxilofacial

