

**CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MENORES Y EL FENOTIPO FACIAL EN PADRES DE  
INDIVIDUOS CON LABIO Y PALADAR HENDIDO EN CARTAGENA COLOMBIA.**

**Adolfo José Paternina Hernández**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA- MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
BOGOTÁ DC - JULIO 2023**

## HOJA DE IDENTIFICACION

<b>Universidad</b>	El Bosque
<b>Facultad</b>	Odontología
<b>Programa</b>	Maestría en Ciencias Odontológicas
<b>Título:</b>	Caracterización de las anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con Labio y Paladar Hendido y sus controles en Cartagena Colombia.
<b>Grupos de Investigación</b>	Unidad de manejo integral de malformaciones craneofaciales. UMIMC de la Universidad El Bosque. Grupo de investigación en salud pública de la Universidad de Cartagena. GISPOUC.
<b>Línea de investigación:</b>	Labio y Paladar Fisurado-Hendido
<b>Otra Institución participante:</b>	Universidad de Cartagena.
<b>Tipo de investigación:</b>	Maestría en Ciencias Odontológicas
<b>Estudiante:</b>	Adolfo Jose Paternina Hernandez
<b>Director:</b>	Lina María Escobar Márquez
<b>Codirector:</b>	Farith González Martínez
<b>Asesores</b>	Martha Patricia Rojas María Clara González Carrera

## **DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

<b>OTTO BAUTISTA GAMBOA</b>	Presidente del Claustro
<b>MIGUEL RUIZ RUBIANO</b>	Presidente Consejo Directivo
<b>MARIA CLARA RANGEL GALVIS</b>	Rector(a)
<b>NATALIA RUIZ RODGERS</b>	Vicerrector(a) Académico
<b>RICARDO ENRIQUE GUTIERREZ MARIN</b>	Vicerrector Administrativo
<b>GUSTAVO ADOLFO SILVA CARRERO</b>	Vicerrectoría de Investigaciones.
<b>CRISTINA MATIZ MEJÍA</b>	Secretaria General
<b>JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS</b>	División Postgrados
<b>HERNEY ALONSO RENGIFO REINA</b>	Decana Facultad de Odontología
<b>MARTHA LILIANA GOMEZ RANGEL</b>	Secretaria Académica
<b>DIANA MARIA ESCOBAR JIMENEZ</b>	Director Área Bioclínica
<b>ALEJANDRO PERDOMO RUBIO</b>	Director Área Comunitaria
<b>JUAN GUILLERMO AVILA ALCALÁ</b>	Coordinador Área Psicosocial
<b>INGRID ISABEL MORA DIAZ</b>	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
<b>SANDRA HINCAPIE NARVAEZ</b>	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
<b>MARIA CONSUELO ROMERO SANCHEZ</b>	Directora Maestría en Ciencias Odontológicas
<b>LORENA CHILA MORENO</b>	Coordinadora Maestría en Ciencias Odontológicas

## **DEDICATORIA**

Dedico con todo mi corazón esta tesis de grado a mi madre y a mi padre, quienes cultivaron en mi los valores, el respeto y la perseverancia que me permitieron llevar a feliz término este proyecto.

Con gran amor a mi esposa y mis hijos por su sacrificio en los momentos de ausencia y apoyo en los momentos de crisis, con su motivación, acompañamiento y consejos para seguir adelante y no desfallecer hasta lograr este objetivo de vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por darme sabiduría y entendimiento para desarrollar este proyecto por el bien de la comunidad con labio y Paladar Hendido y sus familias.

Agradezco muy especialmente a la Doctora Lina María Escobar Márquez por todas sus enseñanzas, por su paciencia y comprensión. Al doctor Farith González Martínez por todo su apoyo e impulso para seguir adelante a pesar de los obstáculos y adversidades.

A la Doctora Martha Patricia Rojas Sánchez por enseñarme mucho de lo que hoy se de mi proyecto de grado, por enseñarme a defenderme.

A la Doctora María Clara González Carrera por todas sus palabras de apoyo en los momentos de crisis, por recordarme buscar siempre lo mejor y lo positivo, la suma de pequeñas cosas que se complementan le dan más valor a ellas mismas que por separado.

Agradezco inmensamente a la Dra Gloria Lafurie por toda su dedicación y empeño en enseñarnos y estimular en mi ese deseo de seguir investigando, todo mi aprecio y cariño.

Mia agradecimientos a la Dra Maria Consuelo romero, por sus orientaciones, por ser un gran apoyo.

A mis amigos y compañeros de estudio, María Carolina y Oscar Iván por su amistad y apoyo en todos estos años de Maestría.

Agradecer a la Universidad el Bosque por financiar mi tesis de grado y permitir que sus docentes fueran la guía para mi aprendizaje.

Por último a la universidad de Cartagena por facilitarme los espacios para cumplir con las exigencias y obligaciones que esta Maestría en Ciencias Odontológicas ameritaba

Muchas gracias.

**“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## TABLA CONTENIDO

**Resumen**

**Abstract**

	<b>Pág.</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>5. SITUACIÓN ACTUAL</b>	<b>13</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
<b>7.1. Tipo de estudio</b>	<b>17</b>
<b>7.2. Población y muestra</b>	<b>17</b>
<b>7.3. Métodos y técnicas para la recolección de la información</b>	<b>18</b>
<b>7.4. Plan de tabulación y análisis</b>	<b>19</b>
<b>8. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>25</b>
<b>8.1 Sustento legal</b>	<b>25</b>
<b>8. 2 Consentimiento informado</b>	<b>25</b>
<b>9. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>10. DISCUSIÓN</b>	<b>48</b>
<b>11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>52</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>53</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>58</b>

## LISTADO DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio. Vista frontal.	20
Tabla 2. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio. Vista lateral.	21
Tabla 3. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio. Vista lateral. Oído externo.	22
Tabla 4. Operacionalización de variables.	23
Tabla 5. Características sociodemográficas en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	26
Tabla 6. Medidas antropométricas faciales y dentales de padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	27
Tabla 7. Anomalías en ojos. Padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	28
Tabla 8. Anomalías en nariz en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	29
Tabla 9. Anomalías en orejas en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	29
Tabla 10. Comparación de las anomalías en boca entre los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	31
Tabla 11. Comparación de las anomalías dentales entre los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.	32
Tabla 12. Análisis de Componentes principales (PCA): Porcentaje (%) de varianza y porcentaje (%) acumulado. Vista Frontal	37
Tabla 13. Análisis de Componentes principales PCA, (%) de varianza y (%) acumulado. Vista Lateral.	42

## LISTADO DE GRÁFICAS Y FIGURAS

	Págs.
Figura 1. Flujograma del análisis estadístico y descriptivo de los datos utilizado en morfometría geométrica.	24
Figura 2. Distribución de individuos idénticos en el espacio de la conformación. Determinación del error intra-evaluador (A) Vista frontal, (B) Vista lateral.	34
Figura 3. Variabilidad introducida por el error intra-evaluador con respecto a la variabilidad total de la muestra. A) Vista frontal, (B) Vista lateral.	35
Figura 4. Nube de puntos general de los individuos en norma frontal.	36
Figura 5. Deformación negativa (A) padres de individuos con LPH. Deformación positiva (B) Padres de individuos sin LPH. Vista Frontal.	36
Figura 6. Espacio de la forma Madres de individuos LPH y Madres de individuos sin LPH. En vista frontal.	38
Figura 7. Espacio de la forma grupo padres de individuos con LPH y Padres de individuos sin LPH, según sexo.	38
Figura 8. Deformación de los Ojos. (A) Deformación negativa, padres de individuos con LPH (B) Deformación positiva, Padres de individuos sin LPH..	39
Figura 9. Deformación de la nariz. (A) Lado negativo, padres de individuos con LPH (B) Lado positivo, Padres de individuos sin LPH.	40
Figura 10. Deformación de la boca. (A) padres de individuos con LPH Lado negativo. (B) Lado positivo, Padres de individuos sin LPH..	40
Figura 11. Nube de puntos general de los individuos en norma lateral	41
Figura 12. Deformación negativa (A) padres de individuos con LPH. Deformación positiva (B), Padres de individuos sin LPH. Vista Lateral	41
Figura 13. Espacio de la forma de madres de individuos con LPH (MLPH) y madres de individuos sin LPH. (MIS). Vista lateral.	43
Figura 14. Espacio de la forma. Grupo padres y controles en vista lateral según sexo.	43
Figura 15. Deformación nariz y oreja. (A) Deformación negativa, padres de individuos con LPH. (B) Deformación positiva, Padres de individuos sin LPH..	44
Figura 16. Deformación de boca y oreja. (A) Deformación negativa, padres de individuos con LPH. (B) Deformación positiva, Padres de individuos sin LPH..	44
Figura 17. Análisis de Variables Canónicas. Vista frontal.	46
Figura 18. Análisis de Variables Canónicas. Vista Lateral.	46

## RESUMEN

### CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MENORES Y EL FENOTIPO FACIAL EN PADRES DE INDIVIDUOS CON LABIO Y PALADAR HENDIDO EN CARTAGENA COLOMBIA.

**Antecedentes:** Identificar en individuos anomalías congénitas menores sugiere la presencia de una alteración genética y pueden estar relacionadas con LPH. En Cartagena no hay estudios entre LPH, anomalías menores y fenotipo facial en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH. **Objetivo:** Caracterizar las anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con LPH en Cartagena Colombia. **Metodología:** Estudio descriptivo comparativo en padre y/o madre de Individuos LPH y controles. Se seleccionó muestra por criterio, un total de 106 individuos; (53 padre/madre, 53 controles). Los padres y sus controles fueron emparejados por edad y sexo. Para su inclusión se tuvo en cuenta su consentimiento informado por escrito. El proyecto fue avalado por el comité de ética de la Universidad de Cartagena. Para la colección de los datos se utilizó un software tpsUtil con las imágenes fotográficas, software tpsDig para digitar puntos, MorphoJ para Morfometría Geométrica (MG); las mediciones consistieron en la evaluación del mentón, labios, nariz, ojos en fotografías de frente-perfil, análisis generalizado Procrustes, variables canónicas, para comparar grupos. El análisis estadístico consistió en el uso de un software Stata 14.0, aplicando las pruebas de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos, frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de dispersión, desviación estándar, rango intercuartílico para la descripción y para comparar las diferencias entre padres y sus controles fue usada la prueba de T-student y test exacto de Fischer's. A nivel múltiple fueron usados análisis de componentes principales y análisis de función discriminante. **Resultados:** El análisis de MG mostró diferencias estadísticamente significativas entre padres de sujetos con LPH y padres de individuos sin LPH. Padres de individuos con LPH presentaron mayores anomalías en ojos que los padres de individuos sin LPH, se resalta el hipertelorismo (valor  $p=0,02$ ). Al comparar anomalías dentales, padres de individuos con LPH presentaron ligera diferencia en la alteración en tamaño de dientes, microdoncia (12 y 22) (valor  $p=0.31$ ). y hubo mayor frecuencia de anomalías en orejas para los padres (valor  $p=0.01$ ), mientras que en sobreplegamiento (valor  $p=0.063$ ) e implantación baja leve de orejas (valor  $p=0.52$ ) no hubo diferencias. **Conclusiones:** Para los padres de individuos con LPH, la distancia intercantal externa y la distancia interpupilar podrían utilizarse como posibles biomarcadores fenotípicos de la presencia de LPH en la población de estudio. Con esta investigación se ha demostrado que existen algunas diferencias fenotípicas entre los padres de los niños con LPH y la población general, así como la aproximación de los resultados con varios estudios realizados utilizando diferentes métodos y en otras poblaciones geográficas.

**Palabras Clave:** labio y paladar hendido (LPH), anomalías mayores (AMay), anomalías menores (AMen), morfometría geométrica (MG).

## ABSTRACT

### Characterization of minor anomalies and facial phenotype in parents of individuals with cleft lip and palate in Cartagena Colombia

**Background:** The identification of minor congenital anomalies in individuals suggests the presence of a genetic alteration and may be related to CLP. In Cartagena there are no studies between CLP, minor anomalies and facial phenotype in parents of individuals with CLP and parents of healthy individuals. **Objective:** To characterize minor anomalies and facial phenotype in parents of individuals with CLP in Cartagena Colombia. **Methodology:** Comparative descriptive study in father and/or dam of CLP Individuals and controls. The sample was selected by criteria, a total of 106 individuals; (53 father/mother, 53 controls). Parents and their controls were matched for age and sex. Their written informed consent was taken into account for their inclusion. The project was endorsed by the ethics committee of the University of Cartagena. For data collection, a tpsUtil software was developed with the photographic images, tpsDig software for point entry, MorphoJ for Geometric Morphometry (MG); the measurements consisted of the evaluation of the chin, lips, nose, eyes in frontal profile photographs, generalized Procrustes analysis, canonical variables, to compare groups. The statistical analysis consisted of the use of the Stata 14.0 software, applying the Shapiro-Wilk tests to evaluate the distribution of the data, absolute and relative frequencies, measures of central tendency (mean and median), measures of dispersion, standard deviation, range interquartile for the description and comparison of the differences between parents and their controls, the t-student test and Fischer's exact test were used. At multiple levels, principal component analysis and discriminant function analysis were used. **Results:** The MG analysis showed statistically significant differences between parents of subjects with CLP and parents of healthy individuals. The parents of individuals with CLP presented greater ocular anomalies than the parents of healthy individuals, hypertelorism stands out (p value=0.02). When comparing dental abnormalities, parents of individuals with CLP showed slight differences in tooth size abnormalities, microdontia (12 and 22) (p value = 0.31). and there was a higher frequency of anomalies in the ears for the parents (p value=0.01), while in overlapping (p value=0.063) and slight low set ears (p value=0.52) there were no differences. **Conclusions:** For the parents of individuals with CLP, the external intercanthal distance and the interpupillary distance could be used as possible phenotypic biomarkers of the presence of CLP in the study population. This research has shown that there are some phenotypic differences between the parents of children with CLP and the general population, as well as the approximation of the results with several studies carried out with different methods and in other geographical populations.

**Keywords:** cleft lip and palate (CLP), major anomalies (AMay), minor anomalies (AMen), geometric morphometry (MG).

## 1. INTRODUCCIÓN

El complejo craneofacial morfológicamente resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales y su variación fenotípica se lleva a cabo a través de la ontogenia, por el desarrollo coordinado de sus diferentes componentes. Adicionalmente, puede estar relacionado con la dismorfogénesis, esta es una alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo que puede ser detectada durante la gestación, el nacimiento o posteriormente; que se genera por interrupciones de los procesos ontogenéticos altamente coordinados o por la introducción de nuevas interacciones entre todos estos procesos (Pérez et al., 2002).

Las anomalías congénitas, son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como anomalías estructurales o funcionales que pueden ocurrir durante la vida intrauterina, detectables durante el embarazo o después del nacimiento en cualquier momento de la vida (OMS, 2015). Estas anomalías se clasifican según su severidad en mayores y menores. Las anomalías congénitas mayores son defectos que comprometen el funcionamiento corporal normal o reducen la expectativa de vida, representa un riesgo vital, requieren cirugía o involucran secuelas estéticas severas y se reconocen fácilmente al nacer; como es el caso de la hendidura labio palatina (LPH) (Marden, 1964; Chung et al., 1987; Leppig et al., 1987; Téllez et al., 2014). Las anomalías congénitas menores son variantes morfológicas que se producen durante el primer y segundo trimestre de gestación, no son específicas de ningún trastorno, son subclínicas, no presentan alteraciones en la calidad o esperanza de vida del paciente ni secuelas estéticas significativas y no tienen un impacto funcional o cosmético importante (Tarrant & Jones, 1999). El 70 % de las anomalías menores ocurren en las manos o la cara que son áreas del cuerpo de desarrollo variable y complejo (Weinberg et al., 2006; García, 2012). Dentro de estas anomalías se encuentran pliegues epicantales, ptosis palpebral, hipertelorismo, microtia, pabellones auriculares grandes y protruyentes, ausencia de pliegue del hélix (borramiento) y de todo el pabellón auricular, fosita preauricular, tubérculo preauricular, y apéndice preauricular, asimetrías de nariz, ausencia del frenillo de labio superior, irregularidades en la continuidad del labio, defectos del músculo orbicular de los labios, anomalías dentales como ausencia congénita de dientes, microdoncia, dientes supernumerarios, manos anchas y pliegue palmar transversal excesivamente

grandes (Leppig et al., 1987; Weinberg et al., 2006; ; Garcia, 2012; Aspinall et al., 2014; Téllez et al., 2019).

Como estas alteraciones fenotípicas son el resultado de la interacción entre diversos genes y el ambiente, es fundamental evaluar la familia para poder determinar el significado de estas características dismórficas (Weinberg et al., 2006; Mukhopadhyay et al., 2021). Muchas anomalías menores suelen pasar inadvertidas, por lo que identificar en un individuo dos o más anomalías congénitas menores pueden sugerir la presencia de una alteración genética y podrían estar relacionadas con el desarrollo de anomalías mayores como el LPH (Dixon et al., 2011). Esta es una anomalía mayor que suele estar acompañado por la presencia de algunas anomalías menores que pueden afectar a los pacientes y a sus parientes más cercanos.

Dada la importancia del LPH como una de las anomalías mayores más frecuentes y la falta de datos en cuanto a la presencia de anomalías mayores y menores en los padres de individuos con LPH en la ciudad de Cartagena, se realizó este estudio descriptivo comparativo para caracterizar las anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con LPH y en individuos sanos no relacionados.

Para lograr este objetivo se realizó una evaluación clínica, se aplicó un cuestionario y se tomaron fotografías digitales de frente y de perfil a los sujetos del estudio. Adicionalmente, se utilizó morfometría geométrica para la identificación de cambios en el fenotipo facial en los padres de individuos con LPH y a individuos del grupo control.

Se tomaron fotografías y medidas antropométricas de variables que se analizaron descriptivamente, donde se evaluó la presencia de anomalías faciales, asimetrías, alteraciones en frente, ojos, nariz y boca. A partir de estas fotografías se digitalizaron puntos en padres (padre o madre de individuos con LPH) y controles. Se utilizó el programa tpsUtil para adquirir las imágenes fotográficas, y el programa tpsDIG para digitar los puntos y adquirir las coordenadas cartesianas. Luego se realizó morfometría geométrica, que permitió analizar la variabilidad de la forma en los grupos y las diferencias de forma entre grupos. Con las coordenadas obtenidas se realizó el análisis de componentes principales (PCA) para explorar la variación morfológica general y mediante el análisis de variables canónicas (CVA) se evaluó la variación morfológica asociada a la edad y al sexo.

## 2. MARCO TEÓRICO

Las malformaciones congénitas se han identificado desde los inicios de la humanidad. Estas malformaciones son defectos que pueden comprometer el funcionamiento corporal normal o reducir la expectativa de vida de los individuos, involucrar secuelas estéticas principalmente si el área afectada es visible, requerir cirugía, se reconocen fácilmente al nacer si son severas (Marden et al., 1964, Chung et al.,1987; Leppig et al.,1987; Téllez et al., 2014), pero también pueden ser variantes morfológicas leves, que no son específicas de ningún trastorno, que pueden ser subclínicas y no presentan alteraciones en la calidad o esperanza de vida del paciente, ni secuelas estéticas significativas y no tienen un impacto funcional o cosmético importante (Tarrant & Jones, 1999) .

### 2.1. Anomalías Congénitas

La morfogénesis es un proceso elaborado que induce la diferenciación de las células y tejidos que forman parte del embrión y el posterior desarrollo normal del feto. Cuando este proceso se realiza con anormalidad se produce la dismorfogénesis. La dismorfogénesis o teratogénesis se define como la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo que puede ser detectada durante la gestación, el nacimiento o posteriormente (Pérez et al., 1995). Las anomalías congénitas, defectos del nacimiento o malformaciones congénitas son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como anomalías o defectos del desarrollo morfológico, estructurales, funcionales o moleculares presentes al nacer, aunque sus manifestaciones no tienen que aparecer en el nacimiento. Las anomalías congénitas pueden ser externas e internas, familiares o esporádicas, hereditarias o no, únicas o múltiples (Weinberg et al., 2006; Nazer & Cifuentes., 2011; Zarante et al., 2009;). Según la severidad estas anomalías se clasifican en anomalías congénitas mayores y anomalías congénitas menores. Según el número en anomalías congénitas se pueden clasificar en únicas o aisladas y en anomalías congénitas múltiples (Prasad., 2021).

Estudios reportan que la etiología de las malformaciones craneofaciales, en un 50% son de origen desconocido, esporádicas y no hereditarias, el 15% son de origen teratogénico por exposición materna a factores ambientales que alteran la formación del embrión, 10% están

relacionadas con alteraciones genéticas de un solo gen o de varios genes (poligénica) y 25% son multifactoriales donde se involucran tanto factores genéticos como factores medioambientales (Martínez-Abadía et al., 2012).

### **2.1.1. Anomalías congénitas mayores**

Las anomalías congénitas mayores son defectos que comprometen el funcionamiento corporal normal o reducen la expectativa de vida, representa un riesgo vital, requieren cirugía o involucran secuelas estéticas severas, se reconocen fácilmente al nacer por ejemplo la estenosis pilórica, el paladar hendido, LPH etc. (Leppig et al., 1987; Téllez et al., 2014).

### **2.1.2. Anomalías congénitas menores**

Las anomalías congénitas menores son variantes morfológicas que se producen durante el primer y segundo trimestre de gestación, no son específicas de ningún trastorno, pueden ser subclínicas, no ponen en riesgo la vida del individuo, no dejan secuelas estéticas significativas y no tienen un impacto funcional o cosmético importante (Tarrant & Jones, 1999). Las anomalías congénitas menores ocurren en menos del 4% de la población normal y tienen un efecto mínimo sobre la función, pero pueden tener un significado cosmético o social (papilomas cutáneos o marcas de nacimiento) (McPherson & Cold, 2015). La mayoría de las anomalías menores (70 %) ocurren en las manos o la cara que son áreas del cuerpo de desarrollo variable y complejo (Weinberg et al., 2006; García, 2012). Estas anomalías pueden ser usadas como marcadores de riesgo de una enfermedad. Esto es cierto cuando coinciden varias anomalías menores en un individuo con un factor de riesgo conocido para una enfermedad. Adicionalmente, encontrar evidencia de la presencia de diferentes anomalías menores en parientes sanos de individuos afectados por una anomalía mayor, podría servir como marcador clínico y fenotípico predictivo para una enfermedad (Mubungu et al., 2020).

Es por eso que realizar una evaluación detallada de los patrones de las anomalías menores puede brindar información de acontecimientos de la vida prenatal que puede servir como una herramienta de evaluación de riesgos. Debido a que las hendiduras orofaciales son importantes anomalías del desarrollo, es posible encontrar una tasa mayor de anomalías menores entre los individuos afectados y entre sus parientes (Weinberg et al., 2006).

Las anomalías menores son defectos que no comprometen seriamente la forma y la función corporal, por ejemplo, orejas de implantación baja, frente prominente entre otros. Muchas anomalías menores se presentan como errores leves de morfogénesis, son considerados indicadores morfológicos fiables de las perturbaciones del desarrollo temprano (Firestone et al., 1983).

Se ha reportado que las anomalías menores son debidas a causas genéticas, no necesariamente por que haya un trastorno genético, sino también como variantes de la normalidad, ambientales o a una combinación de ambas. Algunos casos tienen un patrón familiar, otros están asociadas a defectos cromosómicos como en el síndrome de Down, en los que la trisomía podría permitir una mayor variación en la expresión genética con el consecuente fenotipo asociado (Haj et al., 2020).

Estas anomalías también se han asociado a una gran variedad de injurias ambientales (teratogénesis) durante la gestación, incluyendo infecciones maternas, sangrado, exposición a tóxicos y anoxia fetal que actuarían sobre el desarrollo programado genéticamente (Dixon et al., 2011).

El riesgo de tener una malformación mayor aumenta significativamente con el número de malformaciones menores asociadas. Se estima que el riesgo de tener una malformación mayor en niños con 3 o más malformaciones menores es de 20-90%, con 2 anomalías menores de 7-11%, con una malformación menor de 3-4%. En los niños sin anomalías menores el riesgo de malformación mayor es de 1 a 2% (Weinberg et al., 2006; Sumanović-Glamuzina et al, 2009; Campaña et al., 2014; McPherson & Cold, 2015).

La importancia de identificar anomalías menores es poder predecir la presencia de alguna anomalía mayor oculta. De igual forma las anomalías menores generan las claves más consistentes para el diagnóstico de diversos síndromes de múltiples malformaciones, incluidos los síndromes producidos por teratógenos (Rojas & Walker, 2012).

La mayoría de las anomalías congénitas son aisladas, por lo que el reconocimiento de las desviaciones menores de lo normal es importante debido a la posibilidad de que se presenten malformaciones importantes o síndromes genéticos subyacentes.

Algunas de las anomalías menores están asociadas a aberraciones cromosómicas y síndromes genéticos y son características a veces difíciles de distinguir, dentro de estas se encuentran el epicanto, ptosis palpebral, pabellones auriculares grandes y protruidos, telecanto, manos anchas, pliegue palmar transverso etc. Estas alteraciones fenotípicas son el resultado de la interacción entre diversos genes y ambiente, es por lo que es fundamental evaluar la familia para poder determinar el significado de muchas características dismórficas. Las anomalías menores son una ayuda importante para el diagnóstico de síndromes con morbilidad neurológica a corto y largo plazo por ser responsables del aspecto facial característico en la mayoría de los síndromes (García, 2012).

Es importante destacar que identificar anomalías menores podría servir de medio para evaluar si existen riesgos de presentar anomalías mayores en descendientes de familiares con alta tasa de anomalías menores (Weinberg et al., 2006; Monlleó et al., 2015; Téllez et al., 2018).

## **2.2 Labio y paladar hendido (LPH)**

El LPH es una anomalía congénita y una de las malformaciones maxilofaciales más comunes entre los nacidos vivos. La mayoría de las hendiduras orofaciales no son sindrómicas y su prevalencia varía según la raza. A nivel mundial, afecta a 15,37 de cada 10000 nacidos vivos según la Organización mundial de la salud. Los africanos tienen la prevalencia más baja de hendiduras orofaciales (1/2500), los asiáticos tienen la prevalencia más alta (1/500), los europeos y latinoamericanos se encuentran en algún lugar intermedio (1/800 y 1/900 respectivamente). Por lo tanto, la raza parece ser un factor determinante del riesgo de desarrollar hendiduras orofaciales (Rengifo et al., 2022). Se ha reportado que la prevalencia poblacional de individuos con LPH en Colombia es de 3,27 por 10000 habitantes. La ciudad de Bogotá tuvo las tasas más altas con 4,8 por 10000 habitantes (Rengifo & Guarnizo 2020).

## **2.3. Morfometría Geométrica**

Es un grupo de métodos empleados para estudiar las propiedades de las formas y cambios en los sujetos directamente desde sus representaciones geométricas (Katsube et al., 2022).

Los métodos morfométricos geométricos utilizan datos de coordenadas en 2D o 3D para el análisis de la variación de forma. Dentro de sus ventajas está capturar, analizar, visualizar el cambio de forma y la variación relacionada con la posición, orientación y escala de las estructuras morfológicas analizadas (Heutinck et al., 2021).

La morfometría geométrica se ha utilizado en biología en el estudio de cráneos de diferentes modelos animales como en delfines, murciélagos, y en humanos en estudios genéticos evolutivos (Bornholdt et al., 2008; Pares-Casanova & Fabre, 2013; Martinez-Abadias et al., 2012). Hace varias décadas se realizan estudios morfométricos craneofaciales, principalmente en estructuras nasolabiales, maxilares y craneales (Farkas et al., 1992). Además, se ha incorporado en investigación clínica humana, en estudios donde han evaluado la conformación craneal desde el punto de vista ortopédico y ortodóntico, observando la variabilidad de la forma mandibular en pacientes clase III después de un tratamiento correctivo (Alarcon et al., 2011),

En la práctica forense se ha utilizado para mejorar los datos cuantitativos. Se recopilan datos representativos de muestras de poblaciones contemporáneas en las que se evalúa la frecuencia de los rasgos faciales para comprender la distribución normal y reconocer aquellos rasgos con alto poder de discriminación (Saks & Koehler, 2005; Mallett et al., 2010).

## **2.5. Superposición de Procrustes**

El escalonamiento multidimensional o superposición de Procrustes es un método morfo-geométrico que estudia la forma sin involucrar variables de posición espacial que trata el tamaño como una variable independiente, no utiliza planos de referencia y los resultados se interpretan sobre el contexto anatómico específico. El Análisis de Procrustes (AP) utiliza coordenadas cartesianas de puntos anatómicos para obtener variables de tamaño y de forma y analizarlas posteriormente mediante el empleo de técnicas estadísticas multivariadas (Torcida & Pérez, 2012).

## **2.6. Software tpsDIG2**

Este software diseñado por F. James Rohlf de la Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook (EE. UU.) para facilitar el análisis estadístico de datos de referencia en morfometría al

facilitar la recopilación y el mantenimiento de datos de referencia a partir de imágenes digitalizadas (Rohlf, 2004, versión 2.0. Departamento de Ecología y Evolución, Universidad Estatal de Nueva York en Stony Brook.).

TpsDig2 es un programa para digitalizar puntos de referencia y contornos para análisis morfométricos geométricos. Incluye operaciones sencillas de mejora de la calidad de la imagen, factores de escala, perfil de brillo de la imagen y compatibilidad con archivos AVI y MOV. La salida está en el formato de archivo TPS utilizado por la "serie tps" de programas. El archivo TPS incluye el nombre del archivo de imagen de cada muestra para que los puntos de referencia siempre se puedan visualizar en la imagen.

## **2.7. Software MorphoJ**

Es un software integrado para morfometría geométrica, donde se combina este enfoque de la disposición de los puntos de referencia morfológicos como fuente de datos y permite extraer de ellos información de forma mediante la superposición de Procrustes con una amplia gama de métodos para el análisis de formas en diferentes contextos biológicos. Este software sirve para análisis multivariados estándar, como componentes principales, análisis discriminante y regresión multivariante (Klingenberg, 2011).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El complejo craneofacial morfológicamente resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Su variación fenotípica se lleva a cabo a través de la ontogenia por el desarrollo coordinado de sus diferentes componentes. Todo esto puede estar relacionado con la dismorfogénesis, que se genera por interrupciones de los procesos ontogenéticos altamente coordinados o por la introducción de nuevas interacciones entre todos estos procesos (Pérez et al., 1995).

Es importante tener en cuenta a las enfermedades dismórficas, que se distinguen clínicamente por un patrón característico de anomalías congénitas, las cuales son defectos del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presentes al nacer, aunque sus manifestaciones no necesariamente tienen que aparecer en el nacimiento (García, 2012).

Durante el desarrollo craneofacial se pueden presentar alteraciones que pueden involucrar anomalías que abarcan estructuras orofaciales, dentro de las que se encuentra con mayor frecuencia el labio y paladar hendido (LPH). El LPH es una anomalía congénita mayor, de carácter estructural del complejo craneofacial, común en humanos, con una prevalencia en Colombia de 0,02 % del total de la población siendo más frecuente en mujeres según el estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV (IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Min Salud, 2014).

Aún no hay claridad en los reportes de la literatura con respecto a la asociación de hendiduras orofaciales con otros defectos del nacimiento. En presencia de defectos asociados, las hendiduras orofaciales se consideran sindrómicas y una malformación aislada como no sindrómica.

Es de resaltar que las anomalías menores al ser relacionadas con LPH podrían guiar a un diagnóstico más completo para beneficio del paciente. Leppig et al., en 1987, reportaron que la presencia de dos o más anomalías menores puede estar relacionado con la presencia de anomalías mayores con un riesgo de 19.6%. Igualmente, Téllez et al., en 2019 detectaron anomalías menores en parientes de pacientes con LPH con asociación del mismo lado de la hendidura del afectado, confirmando que la presencia de anomalías menores ayuda en el reconocimiento de síndromes tempranos y malformaciones múltiples severas. Es por esto

que el análisis de la forma de la morfología facial de los padres podría ayudar en el diagnóstico de los individuos afectados y en la comprensión de las causas de las características morfológicas faciales asociadas con LPH.

En la ciudad de Cartagena existe una prevalencia 2,6 individuos con LPH por 10 mil nacidos vivos (Rengifo & Guarnizo,2020). Identificar anomalías menores en los padres de individuos LPH podría servir de marcador predictivo para esta anomalía mayor. Adicionalmente, hay muy pocos reportes de presencia de anomalías menores asociadas con LPH en población Colombia y específicamente no existen reportes en la ciudad de Cartagena acerca de la presencia de anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con LPH con Morfometría geométrica. La identificación de estas anomalías podría facilitar el diagnóstico temprano de otras anomalías menores o mayores que permanezcan subclínicas o no se hayan diagnosticado previamente.

Dada la importancia que el LPH y la falta de datos sobre esta patología en la ciudad de Cartagena se planteó un proyecto de investigación que permitiera responder la pregunta ¿Cuáles son y con qué frecuencia se presentan las anomalías menores y los cambios en el fenotipo facial en los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH en la ciudad de Cartagena Colombia?.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Dentro de las anomalías congénitas mayores se encuentra el LPH. Este se considera como un defecto anatómico de alto impacto tanto estético como funcional, que incide sobre el núcleo familiar y el entorno social (Ortega & Vázquez, 2018). Además de los problemas estéticos, los pacientes con LPH enfrentan dificultades funcionales que requieren de atención oportuna y eficaz. Generalmente, las alteraciones funcionales se encuentran ligadas a la alimentación, la respiración, la audición y el habla (Chavarriaga-Rosero et al., 2011). Las malformaciones orofaciales de LPH presentan una amplia variabilidad de desviaciones morfológicas (Bejdová et al., 2012). Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales se da origen a este fenotipo, a partir de los factores ambientales y genéticos, aún no se encuentran definidos con claridad.

Las anomalías menores, desde el punto de vista clínico, presentan características morfológicas de poco compromiso estético, que se consideran como pequeñas alteraciones del desarrollo temprano, durante la morfogénesis (Tellez et al., 2014). Cuando se detectan dos o más anomalías congénitas menores en un individuo puede sugerir la presencia de una anomalía mayor o una alteración genética (Verma, 2021).

Estudios como los de Weinberg et al., 2009 y Miller et al., 2014, han investigado la relación entre LPH y las anomalías menores en familiares no afectados de individuos con LPH, demostrando diferencias morfológicas craneofaciales en comparación con la población general, que podrían contribuir a la evaluación de la probabilidad de una descendencia con LPH.

El grupo de investigación en salud pública de la Universidad de Cartagena (GISPOUC) y la Unidad de manejo integral de malformaciones craneofaciales (UMIMC) de la Universidad el Bosque desde sus inicios han venido investigando ciertos aspectos genéticos relacionados con LPH; sin embargo, hacen falta estudios que relacionen las características clínicas de individuos con fisuras con algunos rasgos fenotípicos en los padres, que contribuyan a la predicción al momento de evaluar las probabilidades de presentar esta alteración y específicamente dar a conocer cuál es el comportamiento a nivel fenotípico de las familias cartageneras con LPH.

Es evidente la importancia de la detección y evaluación de los rasgos fenotípicos de los padres asociados a hendiduras orofaciales en los hijos, utilizando para ello grupos poblacionales independientes, que permitan comparar e identificar las diferentes anomalías menores y el fenotipo facial en individuos relacionados con la presencia de LPH. También es necesario evaluar nuevas herramientas como la morfometría geométrica para la detección de anomalías menores de manera fiable y eficaz. Esta evaluación cualitativa y cuantitativa del fenotipo facial en familias de individuos con fisuras puede contribuir al conocimiento de las posibles causas de la formación de LPH en estos individuos.

Teniendo en cuenta lo anterior y dada su importancia, se justificó realizar este proyecto investigativo para explorar las diferencias fenotípicas craneofaciales que pueden participar en la transmisión de fisuras orofaciales, además de comportarse como marcadores de susceptibilidad para LPH en la descendencia. Este estudio es el primero en desarrollarse en la ciudad de Cartagena con relación a las anomalías congénitas menores y los cambios en el fenotipo facial en los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH. Sus hallazgos podrían ser útiles para alertar y prevenir la aparición de LPH, además beneficiaría a las familias que desean tener descendencia, a la comunidad general, minimizando el impacto que causa esta anomalía mayor.

## 5. SITUACIÓN ACTUAL

Teniendo en cuenta que las alteraciones fenotípicas son el resultado de la interacción entre diversos genes y ambiente, es fundamental evaluar la familia para poder determinar el significado de las alteraciones morfológicas, por lo tanto, se hace necesario tener claridad del panorama actual sobre el tema de estudio, basado en las evidencias científicas más relevantes.

Investigadores como Weinberg et al., [2009] compararon la forma de la cara de 80 padres no afectados (sin hendiduras) de personas con LPH y 80 controles no relacionados emparejados por sexo y edad, a partir de imágenes 3D y morfometría geométrica, para probar las diferencias en la forma de la cara y descubrir modos específicos de variación de forma capaces de discriminar a los padres no afectados de los controles, encontrando diferencia significativa en la forma de la cara entre los padres no afectados y los controles, los cambios fueron específicos en los padres, incluyendo un marcado aplanamiento del perfil facial, altura facial superior reducida, altura facial inferior aumentada y exceso del ancho interorbitario, señalando que las caras de los padres no afectados de familias con fisuras múltiples mostraron diferencias de forma significativa en comparación con la población general.

Miller et al., [2014] investigaron la morfología facial en una muestra que incluyó 119 padres y 69 hermanos de niños con labio hendido no sindrómico con o sin paladar hendido y 194 controles en una población caucásica en Iowa, con morfometría geométrica a partir de las coordenadas de 32 puntos de referencia digitalizados sobre imágenes 3D. Los casos tenían una frecuencia de perfil cóncavo significativamente mayor, con retrusión de la parte superior de la cara, narices respingadas con ángulos nasolabiales obtusos, mentones más protrusivos, alturas faciales más bajas aumentadas, labios más delgados y retrusivos, frentes más protrusivas y más asimetría direccional en comparación con los controles.

Zhang et al., [2018] estudiaron una muestra de 164 padres no afectados de familias con antecedentes de hendidura orofacial y 243 controles adultos, y plantearon la asimetría de nariz como factor de riesgo en los familiares, utilizaron morfometría geométrica a partir de imágenes 3D de la superficie facial, donde analizaron las coordenadas de 15 puntos de referencia nasales, encontrando que la asimetría nasal en ambos padres y controles fue de naturaleza direccional, aunque la magnitud de la asimetría fue mayor en los padres. Confirmando que la asimetría fue mayor para las estructuras de la línea media y las fosas nasales.

Weinberg et al., [2008] compararon la forma craneofacial en una muestra de 47 parientes no afectados de familias múltiples con fisuras (33 mujeres; 14 hombres) y 47 controles pareados por

sexo, edad y origen étnico, utilizando 16 coordenadas de puntos de referencia faciales derivadas de la fotogrametría 3D, a través del análisis de matriz de distancia euclidiana y 14 distancias lineales mediante pruebas t. Los parientes femeninos no afectados mostraron un aumento del ancho facial superior, reducción del tercio medio facial y desplazamiento lateral del cartílago alar, concluyendo que, en ambos sexos, el ancho facial superior contribuyó más a la discriminación grupal.

Weinberg et al., [2006] identificaron diferencias faciales en los padres no afectados de familias con hendiduras múltiples, diferencias tales como retrusión del tercio medio facial, hipertelorismo, exceso en el ancho de la cara superior y de la base del cráneo, aumento del tercio inferior de la cara y disminución del tercio superior, además uno de los rasgos más destacados en los familiares no afectados de los individuos con LPH, el aumento de la cavidad nasal.

Latief et al., [2020] compararon la variabilidad morfológica en una muestra de Cefalometrías laterales 243 individuos LPH y 50 controles, del mismo origen étnico (proto-malayo) dividida en tres grupos (UCLP= 66, UCLA= 177 y N = 50, utilizando morfometría geométrica analizó la variabilidad de forma en los grupos y las diferencias de forma entre grupos, encontrando variabilidad de la forma en UCLA y UCLP, más pronunciada en sentido anteroposterior que vertical. Al comparar por pares las configuraciones de formas medias (normales frente a UCLA, normales frente a UCLP y UCLA frente a UCLP) revelaron diferencias significativas entre sujetos con y sin fisuras, confirmando que los sujetos con hendiduras unilaterales tienen un deterioro intrínseco del crecimiento que afecta posteriormente el desarrollo facial.

Latif et al., [2020] evaluó la forma del hueso maxilar en una muestra de tomografías computarizadas de 16 pacientes con LPH unilateral y 20 controles de la misma edad, que estaban al final del crecimiento puberal en Milán, utilizando morfometría geométrica basada en coordenadas de 15 puntos de referencia 3D, caracterizando las diferencias de forma entre los dos grupos, mostraron que la forma maxilar en LPH fue significativamente diferente de los controles, pero esta diferencia fue limitada, además tomaron mediciones lineales y angulares confirmando estas diferencias.

En una revisión sistemática realizada por Mossey et al., en 2010, se analizó los datos publicados relacionados con la morfología dental, craneal y facial de padres y su relación con la hendidura orofacial, utilizando las bases de datos Cochrane, Medline, Embase, CINAHL y ASKSAM Orthodontic Reference Database, encontrando que el fenotipo craneofacial de los padres de niños con hendidura orofacial es distintivo de la población sin LPH, identificando una mayor altura facial inferior, mayores distancias interorbitales, posición mandibular rotada y longitud reducida de la cabeza (en las madres), de esta manera se podrían identificar a los padres en riesgo de tener hijos con hendidura

orofacial, sin embargo, no hay evidencias suficientes para determinar con precisión si la morfología craneofacial de los padres de individuos con LPH difiere de la población general.

En el estudio desarrollado por Téllez et al., (2018), en una muestra de 51 padres de individuos con LPH en primer grado de consanguinidad en la ciudad de Bogotá Colombia, se encontró que las anomalías menores más relevantes fueron las asimetrías de nariz en 98.04%, las diferencias de morfología entre los pabellones auriculares en el 82,35% y las irregularidades en la continuidad del labio superior 35,3%. con una tendencia en los parientes de presentar la anomalía menor del mismo lado en el que se presenta la LPH del hijo. Los autores concluyeron que existen características menores que pueden no ser relevantes, relacionadas con rasgos raciales o familiares, pero que podrían implicar la presencia de un síndrome o condición sistémica de leve manifestación en parientes o nuevas generaciones con o sin expresión completa (Téllez et al., 2018).

Por último, Mukhopadhyay et al., (2020) realizaron un estudio multiétnico en 2915 individuos con hendiduras orofaciales, 6044 de sus familiares no afectados y 2685 controles, sin antecedentes personales o familiares de hendiduras orofaciales, los cuales fueron reclutados en varios sitios de Asia (China, India, Filipinas y Turquía), Europa (España, Hungría, Dinamarca), África (Nigeria y Etiopía) y América (Argentina, Colombia, Guatemala, Estados Unidos continental y Puerto Rico). En este estudio se evidencia que otro factor que contribuye a la heterogeneidad genética se debe al propio fenotipo. LPH combina los dos subtipos de fisura: solo hendidura labial y labio hendido con paladar hendido. Se ha demostrado previamente que los dos subtipos son etiológicamente diferentes y que la frecuencia de estos dos subtipos difiere entre las subpoblaciones evaluadas en este estudio. Este estudio y sus resultados contribuyeron con la caracterización de las diferencias a nivel de ancestría y es un paso importante hacia una investigación más detallada de la heterogeneidad genética y fenotípica de las hendiduras orofaciales específicamente del LPH.

La mayoría de estos estudios revisados expresan que existen diferencias morfológicas entre individuos LPH y los controles sanos y evidencian que los padres de estos individuos poseen características morfológicas que los diferencian de sus controles lo que podría servir de alerta de que la presencia de estas anomalías menores podrían servir como marcador predictivo para LPH.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Caracterizar las anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH en la ciudad de Cartagena Colombia.

### **6.2 Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.
- 2-Identificar las anomalías menores y el fenotipo facial en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.
- 3-Comparar la presencia de anomalías menores en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.
- 4-Comparar el fenotipo facial en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Tipo de estudio**

Este es un estudio descriptivo comparativo

### **7.2. Población y muestra**

El estudio se desarrolló en padres no afectados de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH no relacionados, en la ciudad de Cartagena Colombia.

Para obtener la muestra, los individuos con LPH, se captaron de los hospitales identificados como centros de referencia de la región caribe colombiana, fundaciones y otras entidades no gubernamentales encargadas de este manejo. Todos los individuos LPH seleccionados presentaron labio y paladar hendido unilateral derecho completo o unilateral izquierdo completo o bilateral completo (12 unilaterales derechos completos, 23 unilaterales izquierdos completos y 18 bilaterales completos). Luego a cada padre se le solicitó su participación en el estudio a través de la firma de un consentimiento informado por escrito. Así mismo el proyecto fue avalado por el comité de ética institucional de la Universidad de Cartagena (Acta 004 del 29 de noviembre de 2019). (Anexo 1)

Los Individuos padres de individuos sin LPH fueron tomados de la población general sin ninguna relación con los individuos con LPH o sus padres y sin antecedentes familiares de LPH. Además, se emparejaron por edad y sexo.

#### **7.2.1 Tamaño de la Muestra:**

El cálculo del tamaño de la muestra a estudiar en morfometría geométrica corresponde al doble de los puntos que van a ser colocados. (Villalobos y Benitez, 2020). Ya que el número de puntos era de 26 se seleccionaron 53 individuos de cada grupo, 53 padres de esos individuos con LPH (madre o padre) y 53 padres de individuos sanos no relacionados emparejados por sexo y edad, para un total de 106 individuos. El tamaño de la muestra para las anomalías menores fue por conveniencia teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

#### **7.2.2 Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión padres de individuos con LPH**

- Madre y/ o padre de los individuos con LPH sin afección aparente.
- Individuos que aceptaron participar en el estudio.

- Sin cirugías estéticas o de cualquier tipo en la zona facial.

#### **Criterios de inclusión para padres de individuos sin LPH**

- Individuos de la población general que no sean familiares de los individuos con LPH que hacen parte del estudio, de la misma edad, sexo, raza, posición social y laboral.
- Sin cirugías estéticas o de cualquier tipo.
- Sin antecedentes de malformaciones congénitas en general.
- Sin enfermedades sistémicas de importancia
- Sin cirugías estéticas o de cualquier tipo en la zona facial.

#### **Criterios de exclusión para padres de Individuos con LPH**

- Condiciones sistémicas de base por anamnesis.
- Discapacidad física/mental por anamnesis.
- Cicatrices por trauma en región facial.
- Tatuajes en cara.
- Que no quieran participar y no firmen consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión para padres de individuos sin LPH**

- Condiciones sistémicas de base por anamnesis.
- Discapacidad física/mental por anamnesis.
- Cicatrices por trauma en región facial.
- Tatuajes en cara.
- Individuos con antecedentes familiares de malformaciones congénitas de cualquier tipo
- Que no quieran participar y no firmen consentimiento informado.

### **7.3 Métodos y técnicas para la recolección de la información**

Para una mayor comprensión de los métodos para la recolección de la información de esta investigación, estos fueron divididos por objetivos. En primer lugar se hace referencia a los métodos empleados para la evaluación clínica de las anomalías menores y en segundo lugar se hace referencia a los métodos empleados para la evaluación del fenotipo facial con morfometría geométrica de las anomalías menores.

### **7.3.1 Métodos y técnicas para la recolección de la información para evaluación clínica de las anomalías menores**

Durante la recolección de la información a cada uno de los individuos se le realizó una evaluación clínica intra y extraoral, un cuestionario con variables sociodemográficas (Anexo 2).

#### **7.3.1.1 Prueba piloto y procedimiento de estandarización y calibración para el análisis de las anomalías menores**

La estandarización y calibración consistió en varias pruebas de ensayo y error que luego de varias evaluaciones por parte un experto, permitieron realizar los ajustes necesarios para tener mediciones confiables. Para la evaluación clínica, previamente se realizó por el investigador una prueba piloto en una submuestra de 10 individuos de una institución educativa en la ciudad de Cartagena con relación a un experto en el área, aplicando un instrumento que contiene tanto variables cualitativas como cuantitativas fácilmente detectadas por el examinador (Tellez *et al.*, 2014). El instrumento de medición que se utilizó fue desarrollado y probado previamente por la Unidad de Manejo Integral de Malformaciones Craneofaciales UMIMC de la Universidad El Bosque (Anexo 3) (Tellez *et al.*, 2014).

Igualmente se utilizó un instructivo donde se encuentra especificado cada estructura que se va a evaluar con una imagen que la representa y su respectiva definición (Anexo 4). Se realizó un diseño piloto para evaluar la prueba diagnóstica y estandarizar a los examinadores, la calibración clínica entre los examinadores aplicando la prueba de Kappa inter e intra examinador (índice de consistencia 0.8), empleando el formato para la evaluación clínica, que contiene los siguientes datos: identificación del paciente, evaluación de características cualitativas donde se detectaron anomalías de cara, ojos, nariz, pabellón auricular, boca y dientes. En cada una de los ítems presentados en la parte cualitativa se muestra diferentes formas en que se pueden encontrar la estructura a evaluar y casillas donde los evaluadores podrán señalar sus hallazgos según sea su criterio (Ver Anexo 3).

#### **7.3.1.2 Análisis estadístico para las anomalías menores**

La información obtenida del cuestionario y examen físico se digitó en una base de datos en Microsoft Excel 2016. Los datos se analizaron con el programa estadístico Stata versión 10.0. Se usó la prueba de Shapiro–Wilk para evaluar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal, para el análisis descriptivo se usó las frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de dispersión, desviación estándar para variables con distribución normal, y rango intercuartílico para variables distribuidas de forma no normal. Se realizó análisis bivariado a partir del test exacto de Fisher para comparación de grupos, con intervalo de confianza 95%,

considerando significancia estadística si el valor de  $P$  obtenido es menor a 0.05.

### **7.3.2 Métodos y técnicas para la recolección de la información para evaluación del Fenotipo Facial**

#### **7.3.2.1 Procedimiento para de adquisición de las imágenes para morfometría geométrica**

A los individuos padres (padre y/o madre) de individuos con LPH y a los padres de individuos sin LPH, se tomaron dos fotografías digitales en 2D, de frente y de perfil con un protocolo previamente estandarizado, en el cual el individuo debía estar de pie, con la cabeza en posición horizontal, teniendo en cuenta el plano horizontal de Frankfort, paralelo al piso y detrás un fondo blanco con cuadrícula. Las imágenes fueron adquiridas en formato Jpg y guardadas en el disco duro de un computador. Las fotografías fueron tomadas con una cámara fotográfica marca Nikon D5300, con un lente de 55 mm.

La cámara fue ubicada a una distancia de 1.0 metro del rostro de los individuos, los cuales estaban sin maquillaje, con expresión neutra de la cara, labios en reposo, el cabello recogido que permitiera visualizar de manera clara las orejas, sin aretes o joyas en las orejas o piercings en la nariz, cejas, labios o cualquier otro sitio de la cabeza, las pupilas centradas y evitando movimientos de la cabeza en los tres planos del espacio (Solesio et al., 2009). La cámara fotográfica se apoyó en un trípode marca Beston 3540, que se adaptó a la altura de la cara de todos los individuos. En un formato adicional se registró el sexo y la edad de los pacientes.

#### **7.3.2.2 Variables de Morfometría geométrica.**

##### **Definición de Puntos (variables del estudio).**

##### **Puntos vista frontal**

**Tabla 1. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio.**

<b>Puntos</b>	<b>Definición</b>
1. Gnathion	Punto más bajo en la línea media en el borde inferior del mentón.
2. Labiale inferius	Punto medio del borde bermellón del labio inferior.
3. Stomion inferius	Punto más superior del labio inferior sobre la línea media
4. Stomion superius	Punto más inferior del labio superior sobre la línea media
5. Labiale superius	punto medio del borde bermellón del labio superior.
6, 7. Crista Philtre	Punto en la cresta del philtrum, sobre el borde bermellón.
8, 9. Chelion	Esquina exterior de la boca donde se encuentran los labios superior e inferior.
10. Subnasale	Unión entre el borde inferior del tabique nasal y el labio superior.

11. Pronasal fotográfico	El centroide en la superficie de la punta nasal se cruza con el plano sagital facial.
12, 13. Cresta Alare	Punto más lateral en el ala nasal.
14. Nasión fotográfico	Punto en el plano sagital, en la parte más deprimida de puente nasal, entre los cantos internos de los dos ojos.
15. Trichion	Punto medio de la línea del cabello.
16, 20 Endocantión	Esquina interna de la fisura del ojo, donde se unen los párpados.
17, 21 Exocantión	Esquina exterior de la fisura del ojo, donde se unen los párpados.
18, 22 Palpebral superior	Punto más alto en el margen superior de la porción media del párpado.
19, 23 Palpebral inferior	Punto más bajo en el margen superior de la porción media del párpado.
24, 27 Zygon fotográfico	Punto más externo en el margen de la cara debajo de los ojos.
25, 26 Gonion fotográfico	Punto que se proyecta más hacia afuera en la cara a lo largo del eje horizontal de la boca.
27, 28 Distancia interpupilar	Distancia comprendida entre el punto medio de la pupila del ojo derecho y el punto medio de la pupila del ojo izquierdo.

### Puntos vista lateral de la cara.

**Tabla 2. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio. Vista lateral.**

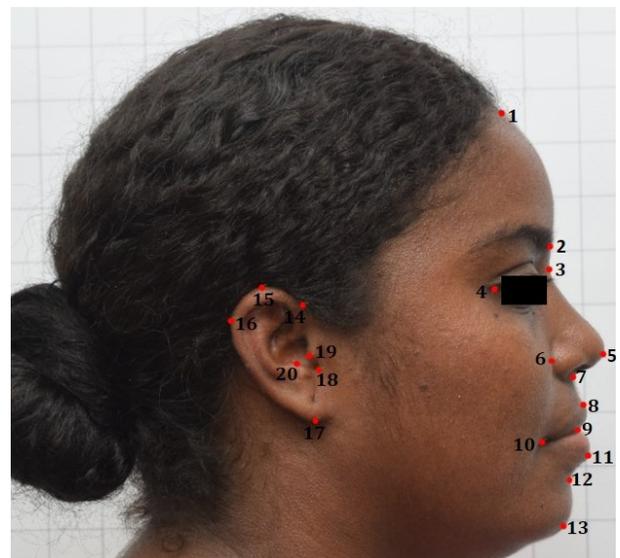
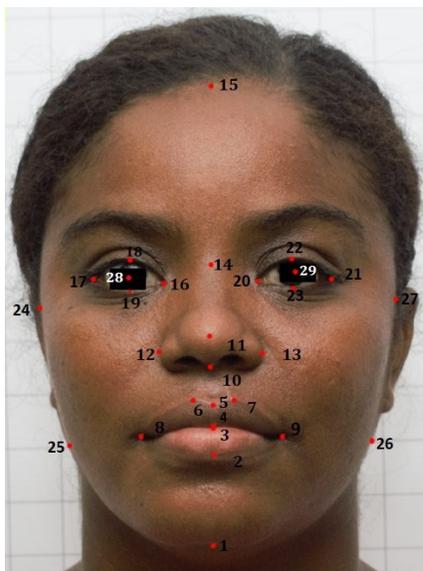
<b>Puntos</b>	<b>Definición</b>
1. Trichion	Punto medio de la línea del cabello.
2. Glabela	punto más prominente entre las cejas, en vista lateral.
3. Nasión fotográfico	Punto más deprimido de puente nasal en la vista lateral.
4. Exocantión	Esquina exterior de la fisura del ojo donde se unen los párpados.
5. Pronasal fotográfico	Punto más anterior de la punta nasal
6. Alare posterior	Punto más posterior de la curvatura de las alas nasales, en vista lateral.
7. Subnasale	Unión entre el borde inferior del tabique nasal y el labio superior.
8. Labiale superius	Punto medio del borde bermellón del labio superior.
9. Stomion	Punto medio de la fisura labial cuando los labios se cierran naturalmente.
10. Chelion	Esquina exterior de la boca donde se encuentran los labios superior e inferior.
11. Labiale inferius	Punto medio del borde bermellón del labio inferior.

12. Sublabial	Punto medio del surco labiamental, en vista lateral.
13. Gnathion	Punto más bajo en la línea media en el borde inferior del mentón.

### Puntos oído externo

**Tabla 3. Definición de Puntos Antropológicos de referencia del estudio. Vista lateral. Oído externo**

Puntos	Definición
14. Otobasion superior	Punto donde se inserta la parte ascendente de la hélice en el cuero cabelludo.
15. Superaurale	Punto más alto ubicado en la parte superior del Hélix de la oreja.
16. Postaurale	Punto más posterior ubicado en la parte descendente del Hélix de la oreja.
17. Subaurale	Punto más inferior ubicado en el margen del lóbulo de la oreja.
18. tragiación inferior	Punto de ubicado en el fondo de la incisura, fondo de la pared formada por el margen ínfero posterior del tragus y margen anterosuperior del antitragus.
19. Tragion	Punto más prominente de la protuberancia tragion. Si la tragiación es bífida, el punto se ubica en el punto más prominente en la tragiación inferior.
20. Antetragion	Punto más prominente en el margen de la antetragion. Si la antetragión está subdesarrollada o ausente, el punto está ubicado en el centroide de ese margen.



Definición de puntos, Farrera et al.,2016. Digitalización de los puntos en vista frontal y lateral.

Imágenes tomadas de la base de datos del estudio, previa autorización y firma de consentimiento informado.

### Definición de variables Clínicas. Anomalías Menores.

Todas las variables Clínicas que corresponden a las anomalías menores están definidas en el formato explicativo previamente elaborado por la Unidad de Manejo Integral de Malformaciones Congenitas de la Universidad el Bosque (Ver anexo 4)

**Tabla 4. Variables Anomalías Menores**

VARIABLES CUANTITATIVAS ANOMALIAS MENORES		
<b>Distancia intercantal Externa</b>	<b>Distancia Interpupilar</b>	<b>Índice facial</b>
	Hipertelorismo	Euriprosopo
<b>Distancia intercantal Interna</b>	Hipotelorismo	Mesoprosopo
		Leptoprosopo
VARIABLES CUALITATIVAS: ANOMALÍAS MENORES		
<b>Anomalías en Frente</b>	<b>Anomalías en Ojos</b>	<b>Anomalías de Nariz</b>
Ancha Estrecha (Normal) Prominente Cresta Metópica Depresión Metópica	Ectropion, coloboma, blefarofimosis, ptosis palpebral, pliegues epicantales exoftalmos	Desviación nasal y punta Asimetría de narinas Nariz bífida Nariz ausente Ausencia cartilago nasal Punta nariz bífida Hendidura alas de la nariz Fosas nasales evertidas
<b>Anomalías de Oreja</b>	<b>Anomalías en Boca</b>	<b>Anomalías Dentales</b>
Triangular Borramiento Sobreplegamiento Desplegamiento Implantación Auriculares Apéndice auriculares	Microstomia Macrostomia Uvula bífida Micrognatia Microglosia, Macroglosia Hoyuelos Labios Hoyuelos Mentón	Macrodoncia, Microdoncia Agenesia, Supernumerario Hipoplasia, Hipocalcificación Hipomaduración

Las medidas cuantitativas de las variables de las anomalías menores fueron tomadas sobre las fotografías estandarizadas con el fondo cuadriculado de 3 cm x 3 cm con un pie de rey previamente calibrado por el INVIMA.

### Softwares

Después de la toma de las fotografías se creó una carpeta en el software tpsUtil para la adquisición de las imágenes, luego se utilizó el programa tpsDIG (versión 2.15; Rohlf, 2010) a través del cual se adquieren las coordenadas cartesianas, colocando 26 puntos o landmarks en la vista fotográfica frontal y 20 puntos en la vista fotográfica lateral, (Farrera et al., 2016), el archivo final fue un archivo

punto tps (.tps). Posteriormente se desarrolló el protocolo de morfometría geométrica, utilizando el programa MorphoJ 1.06d.

### Análisis Estadístico Morfometría Geométrica

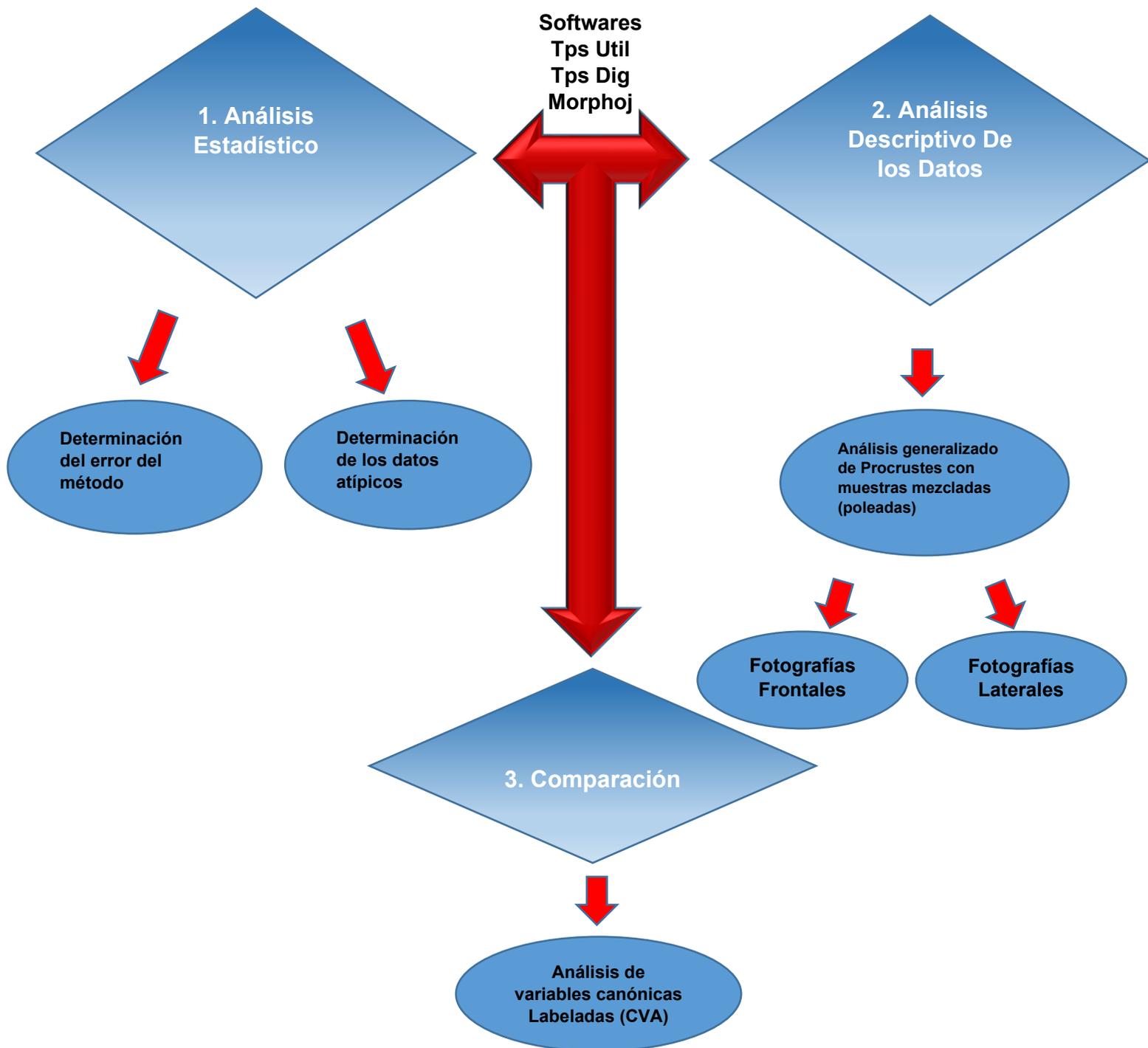


Figura 1. Flujograma del análisis estadístico y descriptivo de los datos utilizado en morfometría geométrica.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **8.1 Sustento legal**

La presente investigación se llevó a cabo bajo los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía y según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud según la resolución N°008430 de 1993 del Ministerio de protección social de Colombia. Contó con el aval del comité de ética de Investigaciones de la unidad académica de la Universidad de Cartagena, Acta N°004, contemplada el día 29 de noviembre de 2019. (Anexo 1)

De acuerdo con esta resolución este estudio se considera de riesgo mínimo, porque no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio y la información recolectada es de carácter confidencial por lo que no se dará a conocer la identidad de los participantes respetando así su dignidad, la protección de sus derechos y su bienestar. El presente estudio se realizó en humanos y dada la naturaleza de la investigación y en cumplimiento con las normas establecidas, en la cual se tenía previsto actividades de recolección de información a través de encuestas y/o cuestionarios, fotografías y antes de iniciar cualquier procedimiento en los participantes del estudio, éstos aprobaron su participación voluntaria por escrito mediante el diligenciamiento de un formato consentimiento informado para los padres y para los individuos controles. (Anexos 5 y 6)

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Resultados de la Evaluación Clínica

En el presente estudio participaron 106 individuos, 53 Padre y/o madre de hijos con LPH y 53 padres de individuos sin LPH.

#### 9.1.1 Características sociodemográficas de los sujetos de estudio

Con respecto a los padres se observó una edad promedio de la madre al momento del parto, 24 años y el padre 30 años. Se destaca la mayor frecuencia de las madres de individuos con LPH en el presente estudio por ser las cuidadoras y acompañantes responsables de sus hijos con LPH

En cuanto al estrato socioeconómico, 47 residían en viviendas ubicadas en estrato social uno, 6 en estrato social dos y ninguno en estrato social tres. Tabla 5.

**Tabla 5. Características sociodemográficas en padres de individuos LPH y padres de individuos sin LPH.**

	Padres de individuos con LPH	Padres de individuos sin LPH	Total
<b>Grupos de edad</b>			
22 - 26	4 (50%)	4 (50%)	8
27 - 59	49 (50%)	49 (50%)	98
<b>Sexo</b>			
Masculino	6 (50%)	6 (50%)	12
Femenino	47 (50%)	47 (50%)	94
<b>Estratificación social</b>			
Bajo	47 ( 66.8%)	15 (24.2%)	62
Medio	6 (17.1%)	29 (83.9%)	35
Alto	0 (0%)	9(100%)	9
<b>Total</b>	53 (50.0%)	53(50.0%)	106

Entre las medidas antropométricas faciales de los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH, aunque no hubo diferencias con significancia estadística se encontró una relevancia clínica con tendencia hacia la diferencia en la distancia intercantal externa ( $p=0,054$ ).

La asimetría facial de los padres de individuos con LPH y los padres de individuos sin LPH fué la anomalía de cara más común entre los dos, destacándose la nariz como estructura con mayor alteración tanto en padres como en sus controles, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,54$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6. Medidas antropométricas faciales y dentales de padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

	Padres, n= 53	Controles n=53	Valor P
<b>Distancia intercantal</b>			
Externa Me (RIC)	99.8 (95.8 - 103.8)	97.6 (94.6 - 101.2)	0,0540
Interna Me (RIC)	34.9 (31.8 - 37.6)	34.0 (32.2 - 36.0)	0,3336
<b>Facies alteradas n (%)</b>	33 (62.3)	39 (73.6)	0.2118
Triangulares	9 (17.0)	5 (9.4)	0.2511
Aplanadas	7 (13.2)	4 (7.6)	0.5260
Asimetría facial	33 (62.3)	36 (67.9)	0.5410
<b>Estructura anatómica afectada</b>			
Ninguna	20 (37.7)	17 (32.1)	0.5410
Labio sup	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Labio inf	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Nariz	33 (62.3)	36 (67.9)	0.5410
Labio sup y Nariz	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Nariz y Orejas	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Nariz y Mandíbula	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Número de anomalías faciales</b>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0.9806
Altura facial Me (RIC)	120.9 (116.0 - 128.2)	121.9 (117.1 - 124.2)	0.8645
Ancho facial Me (RIC)	121.0 (116.2 - 125.3)	121.7 (117.9 - 127.0)	0.5295
<b>Índice Facial (Altx100/Ancho) Me (RIC)</b>	101.6 (96.2 - 106.2)	98.5 (94.5 - 102.6)	0,1515
Euriprosopo	1 (1.9)	1 (1.9)	--
Mesoprosopo	1 (1.9)	1 (1.9)	--

	Padres, n= 53	Controles n=53	Valor P
Leptoprosopo	51 (96.2)	51 (96.2)	--
<b>Tamaño Frente</b>			
Ancha	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Estrecha (Normal)	51 (96.2)	53 (100.0)	0.9998
Prominente	2 (3.8)	0 (0.0)	0.4952
<b>Accidentes anatómicos en frente</b>			
Ausente	49 (92.5)	49 (92.5)	--
Depresión metópica	3 (5.7)	1 (1.9)	0.6177
Cresta metópica	1 (1.9)	3 (5.7)	0.6177

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico.

En cuanto a las anomalías oculares, los padres de individuos con LPH presentaron mayor cantidad de anomalías en ojos que los padres de individuos sin LPH ( $P=0.02$ ). Las diferencias fueron en la distancia interpupilar ( $P=0,02$ ). Se destaca el hipertelorismo en los padres, con tendencia a las diferencias con relevancia clínica (Tabla 7).

**Tabla 7. Anomalías en ojos. Padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

	Padres n=53 n (%)	Controles n=53 n (%)	Valor P
<b>Anomalía en ojos</b>	23 (43.4)	12 (22.6)	0.0230
Distancia Inter pupilar mm $\bar{X} \pm DE$	65.9 $\pm$ 4.7	64.2 $\pm$ 3.7	0.0294
Normal	37 (69.8)	43 (81.1)	0.1755
Hipertelorismo	13 (24.5)	6 (11.3)	0.0762
Hipotelorismo	3 (5.7)	4 (7.6)	0.6957
Ectropión	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Coloboma Ocular	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Blefarofimosis	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Ptosis palpebral	2 (3.8)	0 (0.0)	0.4952
Pliegues epicantales	7 (13.2)	2 (3.8)	0.1606
Exoftalmos	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Telecanto	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Total, anomalías en Ojos. Me (RIC)</b>	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.0191

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico

Al evaluar las anomalías en la nariz no se encontraron diferencias significativas entre los padres de individuos con LPH y los padres de individuos sin LPH; sin embargo, la desviación de la nariz y punta nasal no asociado a trauma fue la más frecuentemente encontrada en esta población (Tabla 8).

**Tabla 8. Anomalías en nariz en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

	<b>Padres n=53 n (%)</b>	<b>Controles n=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Anomalías en Nariz</b>	38 (71.7)	37 (69.8)	0,9896
Displasia frontonasal	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Desviación nasal y punta no traumática	36 (67.9)	35 (66.0)	0,9895
Asimetría de narinas	7 (13.2)	7 (13.2)	--
Nariz bífida	0 (0.0)	1 (1.9)	0,9999
Nariz ausente	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Ausencia cartílago nasal	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Punta de nariz bífida	2 (3.8)	3 (5.7)	0,9896
Hendidura alas de la nariz	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Fosas nasales evertidas	0 (0.0)	0 (0.0)	--

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico

Los padres de individuos con LPH presentaron mayor frecuencia de anomalías en orejas que los individuos los padres de individuos sin LPH, destacándose el sobreplegamiento sin evidenciarse diferencias significativas (Tabla 9).

**Tabla 9. Anomalías en orejas en padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

	<b>Padres N=53 n (%)</b>	<b>Controles N=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Anomalías Oreja</b>	20 (37.7)	9 (17.0)	0.0165
Ausencia de anomalías en orejas	41 (77.4)	48 (90.6)	0.0639
Triangular	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Borramiento	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Sobreplegamiento	12 (22.6)	5 (9.4)	0.0639
Desplegamiento	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Implantación oreja</b>			
AL Der	0 (0.0)	0 (0.0)	--
AL Izq	0 (0.0)	0 (0.0)	--

	<b>Padres N=53 n (%)</b>	<b>Controles N=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
AS Der	0 (0.0)	0 (0.0)	--
AS Izq	0 (0.0)	0 (0.0)	--
BL Der	2 (3.8)	0 (0.0)	0.4952
BL Izq	1 (1.9)	0 (0.0)	0.9999
BS Der	0 (0.0)	0 (0.0)	--
BS Izq	0 (0.0)	0 (0.0)	--
BL Der y BL Izq	7 (13.2)	4 (7.6)	0.5260
BS Der y BS Izq	0 (0.0)	0 (0.0)	--
AL Der y AL Izq	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Microtia</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Ausente	0 (0.0)	0 (0.0)	--
I	0 (0.0)	0 (0.0)	--
II	0 (0.0)	0 (0.0)	--
III	0 (0.0)	0 (0.0)	--
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Apéndice preauricular (AP)</b>	1 (1.9)	4 (7.6)	0.3629
Ausente	52 (98.1)	49 (92.4)	0.3629
Derecho	1 (1.9)	4 (7.6)	0.3629
Izquierdo	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Bilateral	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Localización AP</b>			
Delante del trago	0 (0.0)	1 (1.9)	0.9999
Preauricular	0 (0.0)	1 (1.9)	0.9999
Auricular	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Mejilla	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Retroauricular	1 (1.9)	2 (3.8)	0.9998
<b>Tamaño AP (mm)</b>	2 (2 - 2)	3 (3 - 5)	0.1573
<b>Consistencia</b>			
Blanda	0 (0.0)	1 (1.9)	0.9999
Cartilaginosa	1 (1.9)	3 (5.7)	0.6177
<b>Base AP</b>			
Sésil	1 (1.9)	2 (3.8)	0.9998
Pediculada	0 (0.0)	2 (3.8)	0.4952

	<b>Padres N=53 n (%)</b>	<b>Controles N=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Hoyuelos preauriculares (HP)</b>			
Ausencia de hoyuelo	51 (96.2)	53 (100.0)	0.4952
Preauricular	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Auricular	2 (3.8)	0 (0.0)	0.4952
Mejilla	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Retroauricular	0 (0.0)	0 (0.0)	--

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico.

En cuanto a las anomalías en boca se encontró que los padres de individuos con LPH presentaron mayor frecuencia de ellas que los padres de individuos sin LPH ( $P=0,01$ ) destacándose la mayor presencia de macroglosia en padres que en controles ( $P=0,03$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10. Comparación de las anomalías en boca entre los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

	<b>Padres n=53 n (%)</b>	<b>Controles n=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Anomalía en boca</b>			
Normal	44 (83.0)	52 (98.1)	0.0159
Microstomía	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Macrostomía	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Úvula bífida	1 (1.9)	0 (0.0)	0.9999
Microglosia	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Macroglosia	8 (15.1)	1 (1.9)	0,0313
Microstomía y úvula bífida	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Macrostomía y úvula bífida	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Hoyuelos en labios	1 (1.9)	1 (1.9)	--
Ausentes	52 (98.1)	52 (98.1)	--
Labio superior	1 (1.9)	1 (1.9)	--
Labio inferior	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Micrognatia			
Ausente	52 (98.1)	53 (100.0)	0.9999
Presente	1 (1.9)	0 (0.0)	0.9999

	<b>Padres n=53 n (%)</b>	<b>Controles n=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
Hoyuelo mentón			
Ausente	47 (88.7)	48 (90.6)	0.7512
Presente	6 (11.3)	5 (9.4)	0.7512

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico.

Al comparar las anomalías dentales se encontró que los padres de individuos con LPH presentaron mayor frecuencia de alteración en el tamaño de los dientes, destacándose la microdoncia principalmente de los incisivos laterales superiores (12 y 22), aunque no fue estadísticamente significativo (Tabla 11).

**Tabla 11. Comparación de las anomalías dentales entre los padres de los individuos con LPH y padres de individuos sin LPH.**

<b>Malformación dental en tamaño</b>	<b>Padres n=53 n (%)</b>	<b>Controles n=53 n (%)</b>	<b>Valor P</b>
Normal	44 (83.0)	46 (86.8)	0.5873
Macrodoncia	2 (3.8)	4 (7.6)	0.6783
Microdoncia	7 (13.2)	3 (5.7)	0.3193
Mixta	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Malformación dental en forma</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Malformación dental en numero</b>			
Ausente	50 (94.3)	53 (100.0)	0.9998
Agenesia	3 (5.7)	0 (0.0)	0.2428
Supernumerarios	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Malformación dental en estructura</b>	1 (1.9)	0 (0.0)	0.9999
Hipoplasia de esmalte	1 (1.9)	0 (0.0)	0.9999
Hipocalcificación dental	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Hipomaduración dental	0 (0.0)	0 (0.0)	--
<b>Tipo de dentición</b>			
Decidua	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Mixta	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Permanente	53 (100.0)	53 (100.0)	<0.9999

Nota: Las variables que tienen menos de 5 datos o no tienen datos dentro de cada casilla, no se les puede aplicar prueba. RIC= Rango intercuartílico.

## **9.2 Resultados del Análisis del Fenotipo Facial**

### **9.2.1 Determinación del error del método**

El primer paso que se hace en el análisis estadístico es la determinación del error del método, para lo cual se hicieron tres evaluaciones sobre 10 individuos (fotografías) seleccionados de manera aleatoria y sobre la población total con intervalos de 15 días cada una.

El control del error del método intra e interobservador se realizó colocando los puntos sobre los especímenes (fotografías). Figuras 2 A,B y Figuras 3 A,B

#### **9.2.1.1 Análisis descriptivo de los datos**

Para el análisis descriptivo en primer lugar se realiza el análisis generalizado de procrustes con muestras mezcladas por tipo de foto (frontal o lateral) lo que significa que dentro del sistema se mezcló padres y controles de todas las edades y de los dos sexos. Posteriormente se hizo el análisis de componentes principales para esas muestras poleadas, además, todos los puntos que representaban el total de la cara tanto para norma frontal como lateral.

Una vez se pudo ver la separación de los grupos padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH, se hizo una evaluación del dimorfismo sexual para saber si definitivamente se podría trabajar las muestras poleadas o no.

A continuación, se hicieron análisis por dimorfismo sexual y por casos y controles para diferentes rasgos porque es bien conocido que el dimorfismo sexual en la región craneofacial se comporta de una manera en los rasgos separados y de otra manera en el cráneo total. El hecho que se encuentre dimorfismo sexual en los diferentes rasgos no quiere decir que el dimorfismo sexual total se comporte de igual manera, unos rasgos pueden tener dimorfismo sexual grande, pero al final puede que no se presente dimorfismo sexual cuando se explora el cráneo total, por lo tanto, se hicieron estudios exploratorios para ciertos rasgos como ojos, nariz, boca y orejas.

Por último, se realizó comparación a través de un análisis de variables canónicas (CVA) o marcadas en grupos entre padres y controles, y para el cráneo total y para diferentes rasgos como ojos, nariz, boca y orejas.

Para el análisis estadístico se hizo resampling. El resampling o remuestreo es un método estadístico que se utilizó obtener información adicional sobre la población a partir de una muestra de los datos,

sobre esta muestra que es pequeña, el resampling no se basa en una distribución normal, por eso no se hacen pruebas de normalidad. (Carpintero, J. y Bithell, J. 2000).

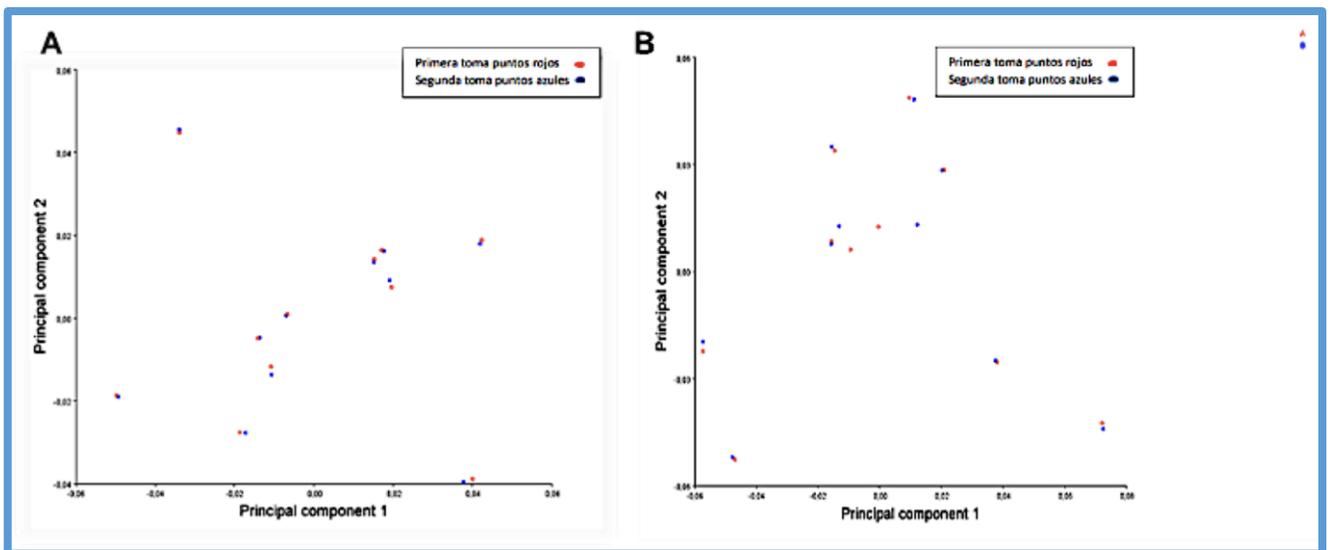
Es un método que se utiliza en variables cuantitativas que no evalúa la normalidad de los datos por dos razones: 1-Se sabe que los datos no se van a comportar normalmente dado que la dimensionalidad de los datos y 2, el resampling no se hace en tablas de normalidad.

El resampling cuando se hace un análisis de variables canónicas valora la distancia del centro de un grupo a otro (centro de la nube de puntos de un grupo al centro de la nube de puntos de otro grupo) y lo hace de dos maneras, a través de las distancias de Mahalanobis y las distancias de Procrustes. (Carpintero, J. y Bithell, J. 2000, Fieberg JR, Vitense K, 2020)

### 9.2.1.2 Determinación del error del método

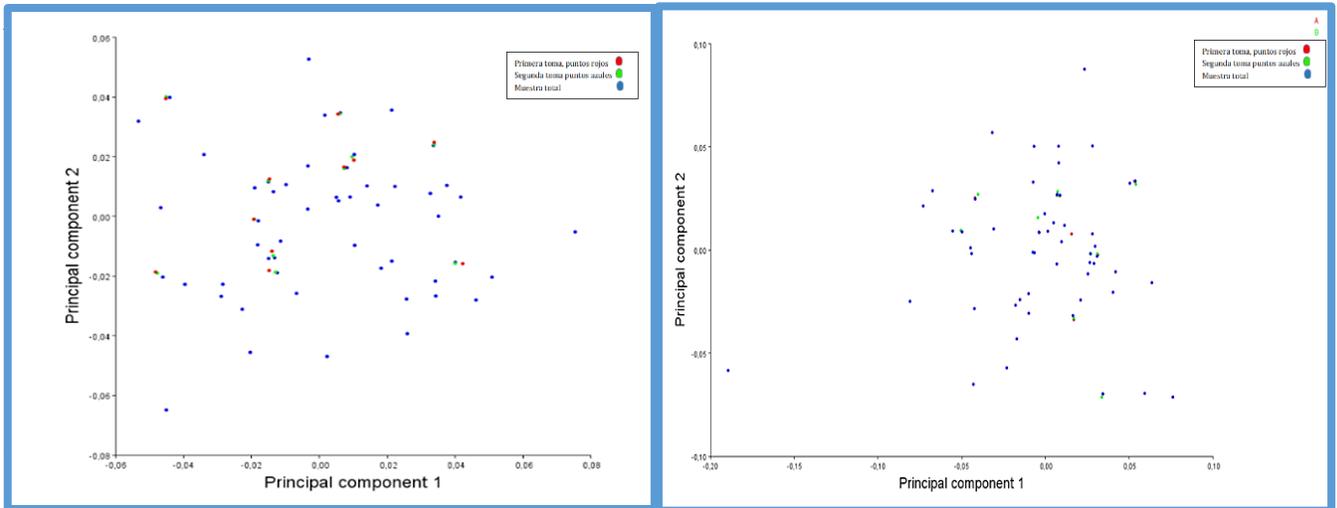
El primer paso que se hace en el análisis estadístico es la determinación del error del método, para lo cual se hicieron tres evaluaciones sobre 10 individuos (fotografías) seleccionados de manera aleatoria y sobre la población total con intervalos de 15 días cada una, con el fin de lograr el entrenamiento adecuado del investigador. El control del error del método intra e inter-observador se realizó colocando los puntos sobre los especímenes (fotografías) (Figura 2 A,B y Figura 3 A,B).

En la consideración del error del método, es la variación introducida por el observador donde se observan representando individuos idénticos (puntos cercanos) en dos sesiones de digitalización.



**Figura 2. Distribución de individuos idénticos en el espacio de la conformación.** Determinación del error intra-evaluador (A) Vista frontal, (B) Vista lateral

En la Figura 2 A, B se observan puntos rojos y azules. Las distancias entre los puntos muestran las diferencias de conformación de individuos idénticos, en dos sesiones de digitalización, producto del error intra-evaluador.



En la Figura 3 A y B se observan los puntos rojos y verdes representando individuos idénticos (puntos cercanos) en dos sesiones de digitalización, en relación con la variabilidad del total de la muestra representada por los puntos azules.

Una vez la matriz de coordenadas alineadas fue recuperada en el software MorphoJ, se procedió a la identificación de datos atípicos.

Inicialmente se excluyeron individuos por las dificultades en la digitalización, fotografías con mala calidad. En la vista frontal se excluyeron los individuos 38A y 44A, en la vista lateral 11B y 50B (que corresponden a individuos controles) por presentar valores atípicos en este conjunto de datos (outliers) que no se comportaban de manera usual con respecto al resto de los datos del estudio, además se excluyeron cinco puntos que corresponden a Zygion y Gonion fotográfico derecho e izquierdo y trichun por la dificultad en la ubicación (digitalización) de los puntos, por la zona de cabello cercana, esto llevo a introducir un alto nivel de varianza en los datos, generando ruido.

El procedimiento para determinar datos atípicos, fue identificar desde la media, los máximos valores en las distancias de Procrustes a través del software MorphoJ donde los individuos con las mayores distancias fueron excluidos.

## 9.2.2 Análisis descriptivo de los datos.

### 9.2.2.1 Análisis de componentes principales vista frontal

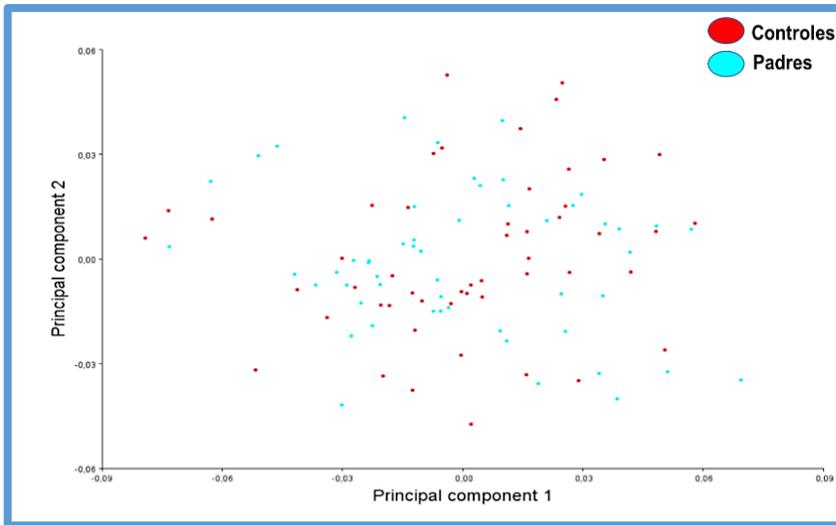
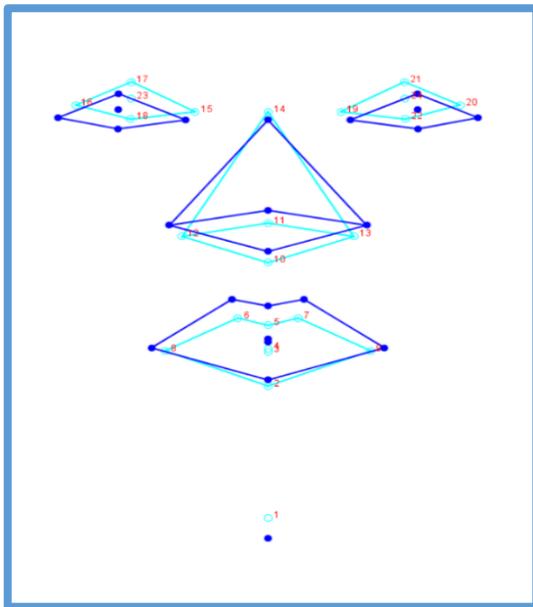


Figura 4. Nube de puntos general de los individuos en norma frontal

A



B

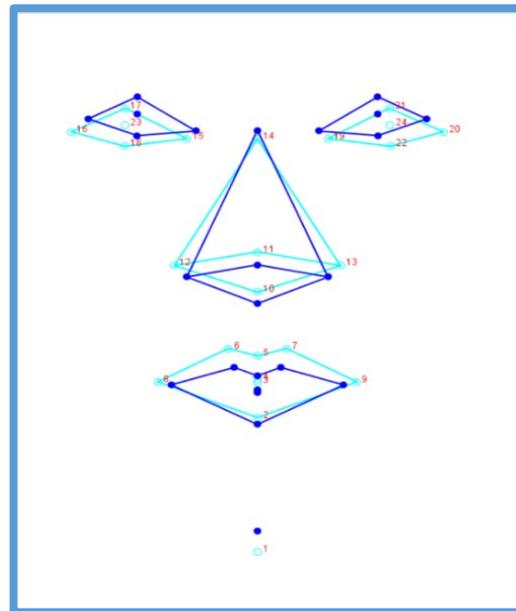


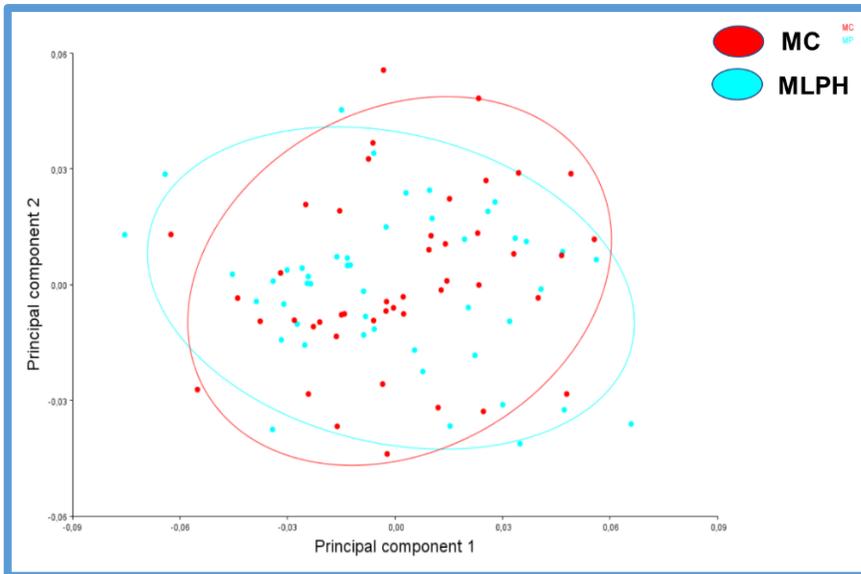
Figura 5. Deformación negativa (A) padres de individuos con LPH. Deformación positiva (B) padres de individuos sin LPH. Vista Frontal.

**Tabla 12. Análisis de Componentes principales (PCA): porcentaje (%) de varianza y porcentaje (%) acumulado. Vista Frontal**

Componentes Principales	% de Varianza	% de Varianza acumulada
PC 1	38,695	38,695
PC 2	19,042	57,737
PC 3	9,099	66,836
PC 4	7,645	74,481
PC 5	5,998	80,479
PC 6	4,353	84,832
PC7	3,382	88,214
PC8	2,609	90,822

Se realizó un análisis de componentes principales (PCA) en la vista frontal. Se obtuvo 20 componentes principales. El primer componente principal (PC1) contiene la mayor variabilidad de la forma y explica el 38,645% de la varianza de la forma total, los ocho primeros componentes principales explican el 90,822 % de la forma total, la varianza encontrada fue 0,00246492. (Tabla 12).

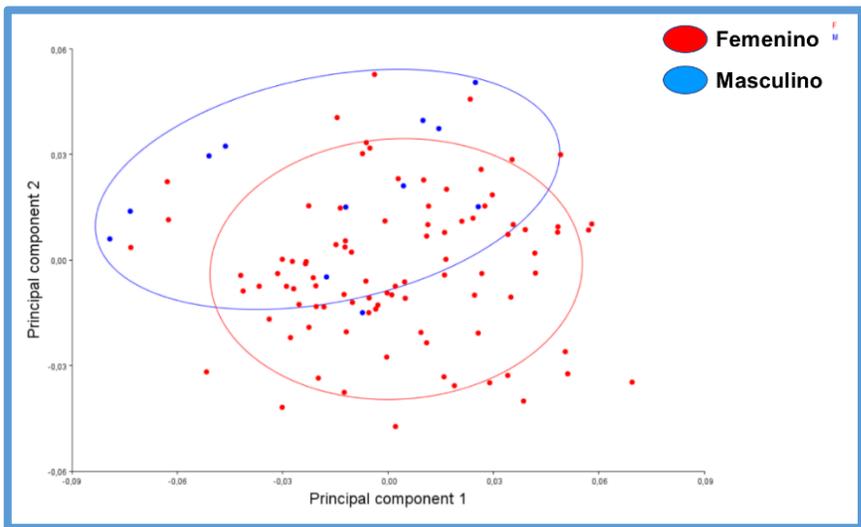
Los padres de individuos con LPH que se encuentran al lado izquierdo de la primera componente principal o línea horizontal con respecto a la forma consenso y presentan las siguientes diferencias morfológicas: los ojos se encuentran alejados entre sí, la distancia intercantal externa y la distancia interpupilar están aumentadas, la nariz tiende a ser ancha con punta elevada y los labios gruesos, con cara alargada a expensas del aumento del tercio anteroinferior de la cara (Figura 5A); los padres de individuos sin LPH se ubican del lado derecho de la primera componente principal los ojos se encuentran cercanos entre sí, la distancia intercantal externa y la distancia interpupilar están disminuidas, la nariz tiende a ser estrecha con punta descendida y labio superior con tendencia a ser delgado, cara corta a expensas de la disminución del tercio antero inferior de la cara (Figura 5B).



**Figura 6. Espacio de la forma Madres de individuos LPH y Madres de individuos sanos. En vista frontal.**

En la Figura 6 se observa el espacio de la forma de las madres de individuos LPH (MLPH) y madres de individuos sanos (MIS) en la vista frontal. MLPH se ubican en lado izquierdo del espacio de la forma.

**Espacio de la forma según Sexo. Vista frontal**



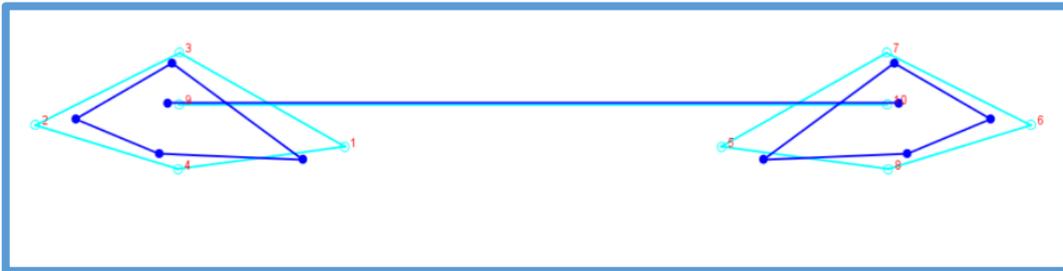
**Figura 7. Espacio de la forma grupo padres de individuos con LPH y pades de individuos sin LPH según sexo.**

En la figura 7 se observa el espacio de la forma de los padres de individuos con LPH y Padres de individuos sin LPH de acuerdo al sexo. Las mujeres se ubican del lado derecho de la primera componente principal y los hombres del lado izquierdo.

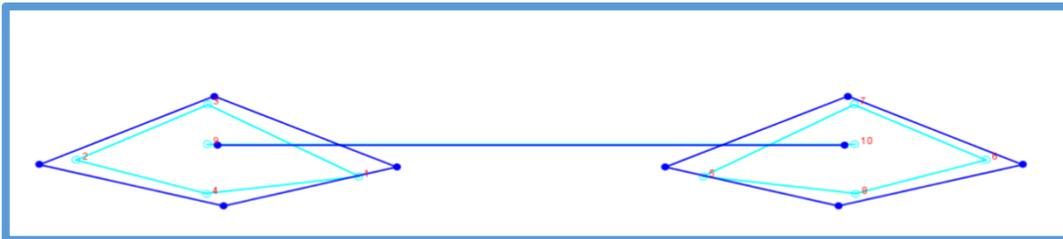
### Rasgos Analizados

#### Rasgos: Ojos

A



B

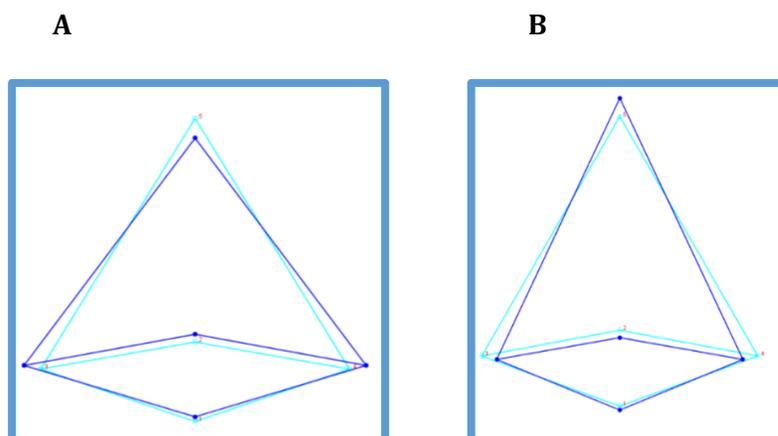


**Figura 8. Deformaciones de los ojos.** (A) Lado negativo. (B) Lado positivo.

En la figura 8 A las deformaciones hacia el lado negativo, lado que corresponde a los padres de individuos con LPH, manifiestan una tendencia a presentar los ojos pequeños, con distancia intercantal externa disminuida y distancia intercantal interna e interpupilar aumentada.

En la figura 8 B las deformaciones hacia el lado positivo corresponde a los padres de individuos sin LPH. manifiestan una tendencia a presentar los ojos amplios, con distancia intercantal externa aumentada y distancia intercantal interna y distancia interpupilar disminuida.

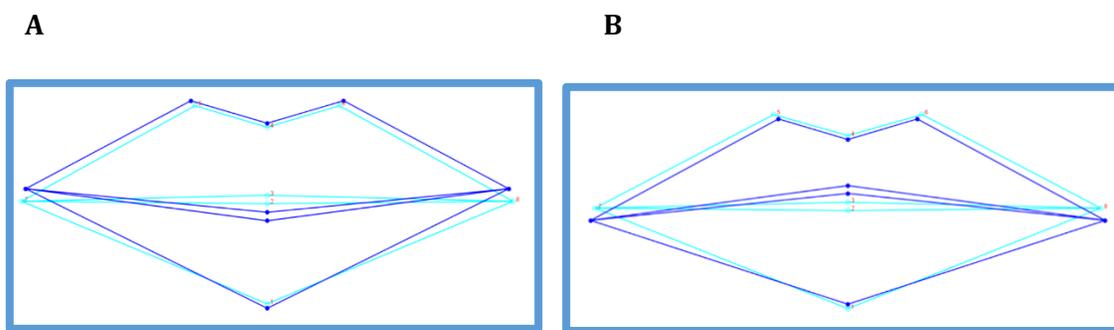
## Rasgo: Nariz



**Figura 9. Deformaciones de la nariz.** (A) Lado negativo, (B) Lado positivo

En las Figura 9 A y B se observan las deformaciones hacia el lado negativo de la nariz (A)padres de individuos con LPH que manifiestan una tendencia a ser anchas y cortas, mientras que las deformaciones hacia el lado positivo (B) padres de individuos sin LPH, expresan una tendencia a ser narices estrechas, alargadas y con punta descendida.

## Rasgo: Boca



**Figura 10. Deformación de la boca.** (A) Lado negativo. (B) Lado positivo.

En la Figura 10 A en la deformación hacia el lado negativo, que corresponde a los padres de individuos con LPH se observa labio superior con tendencia a ser grueso e inferior delgado, comisuras labiales elevadas. Mientras que la deformación hacia el lado positivo de la boca(B) que corresponde a los padres de individuos sin LPH, se encontró tendencia a presentar comisuras labiales alejadas (boca grande), labio superior delgado y labio inferior grueso.

### 9.2.2.1 Análisis de componentes principales: Vista lateral

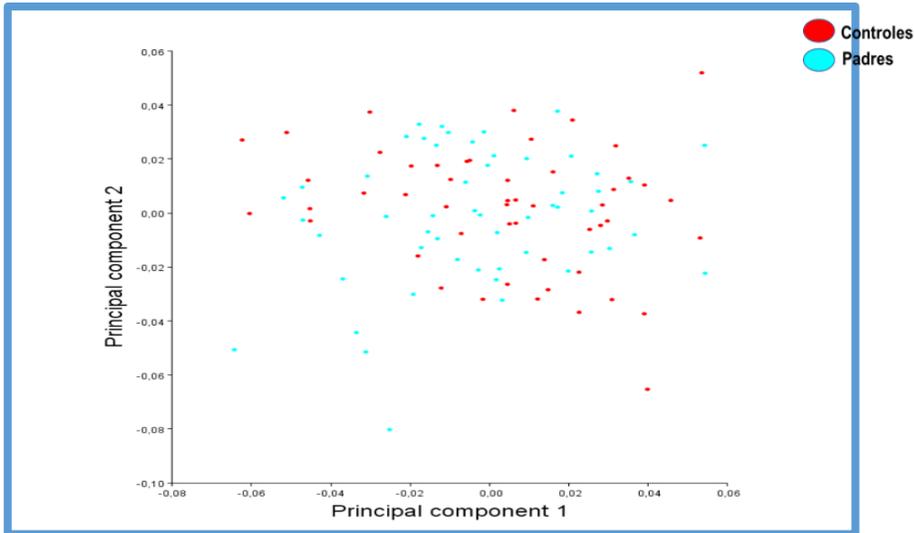


Figura 11. Nube de puntos general de los individuos en norma lateral

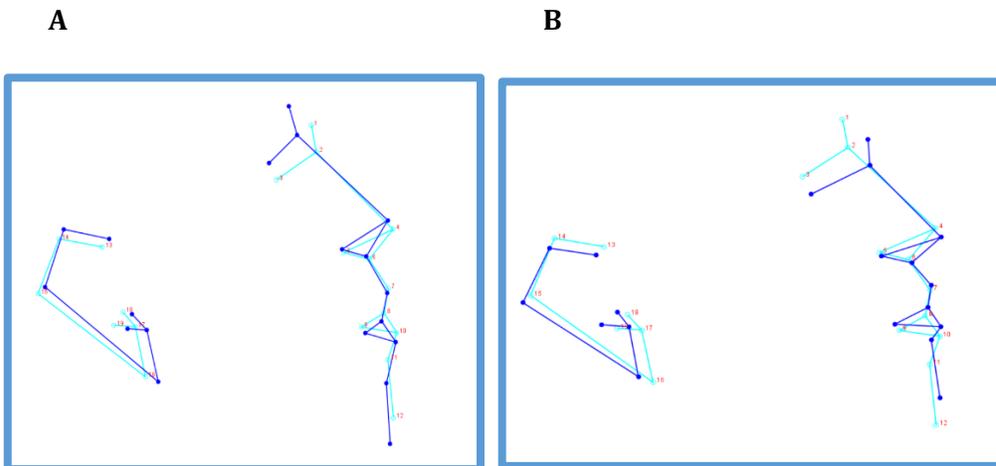


Figura 12. Deformación negativa (A). Deformación positiva (B). Vista Lateral

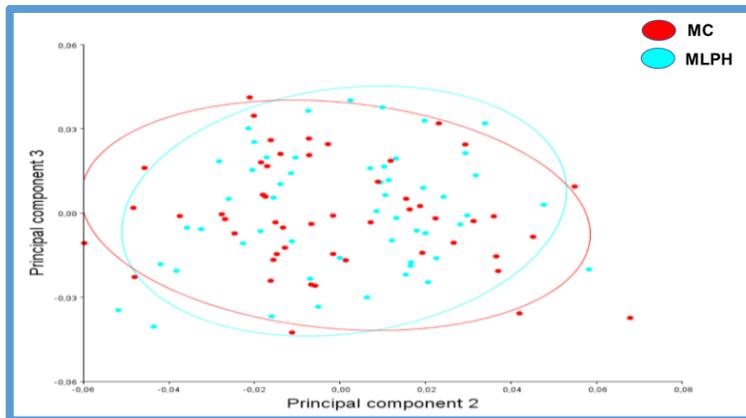
En la vista lateral se obtuvo 34 componentes principales, el primer componente principal contiene la mayor variabilidad de la forma y explica 24,786% de la varianza de la forma total, los catorce primeros componentes principales explican el 91,157 % de la forma total, la varianza encontrada fue 0,00311280. (Tabla 12).

**Tabla 13. Análisis de Componentes principales PCA, (%) de varianza y (%) acumulado. Vista Lateral.**

<b>Componentes Principales</b>	<b>% de Varianza</b>	<b>% de Varianza acumulada</b>
<b>PC 1</b>	<b>24,786</b>	<b>24,786</b>
<b>PC 2</b>	<b>18,046</b>	<b>42,832</b>
<b>PC 3</b>	<b>12,964</b>	<b>55,796</b>
<b>PC 4</b>	7,914	63,710
<b>PC 5</b>	4,702	68,412
<b>PC 6</b>	3,723	73,044
<b>PC 7</b>	3,723	76,767
<b>PC 8</b>	2,944	79,711
<b>PC 9</b>	2,640	82,350
<b>PC 10</b>	2,303	84,653
<b>PC 11</b>	1,759	86,413
<b>PC 12</b>	1,713	88,126
<b>PC 13</b>	1,623	89,748
<b>PC 14</b>	1,409	91,157

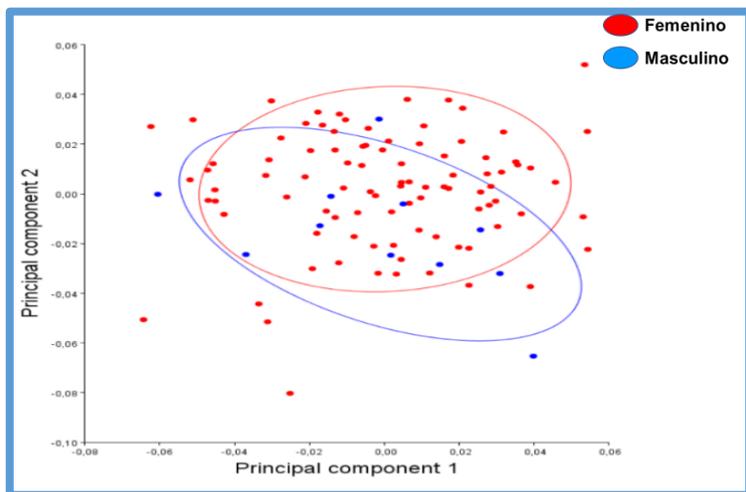
En la vista lateral los padres de individuos con LPH se encuentran al lado izquierdo de la primera componente principal o línea horizontal con respecto a la forma consenso presentan las siguientes diferencias morfológicas: nariz con punta elevada, labios retrusivos, así como el mentón, hay una

tendencia a cara alargada a expensas de aumento del tercio facial inferior, orejas aumentadas de tamaño en sentido sagital a nivel del hélix. Los padres de individuos sin LPH se encuentran al lado derecho de la primera componente principal con respecto a la forma consenso presentan nariz respingada, con punta elevada, labios y mentón protrusivos, hay una tendencia a tener la cara acortada a expensas de la disminución del tercio facial inferior, orejas aumentadas de tamaño en sentido sagital a nivel del hélix.



**Figura 13. Espacio de la forma de madres de individuos con LPH (MLPH) y madres de individuos sanos (MIS). Vista lateral.**

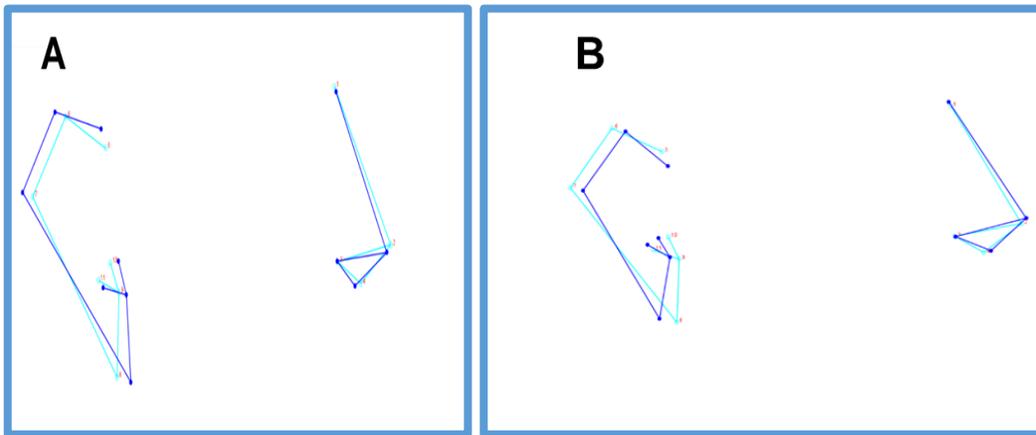
En la Figura 13 se observa el espacio de la forma de las madres de individuos LPH (MLPH) y las mujeres de individuos sanos (MIS). Las MLPH se ubican en lado derecho del espacio de la forma y las MIS en el lado izquierdo del espacio de la forma.



**Figura 14. Espacio de la forma. Grupo padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH en vista lateral según sexo.**

## Rasgos evaluados

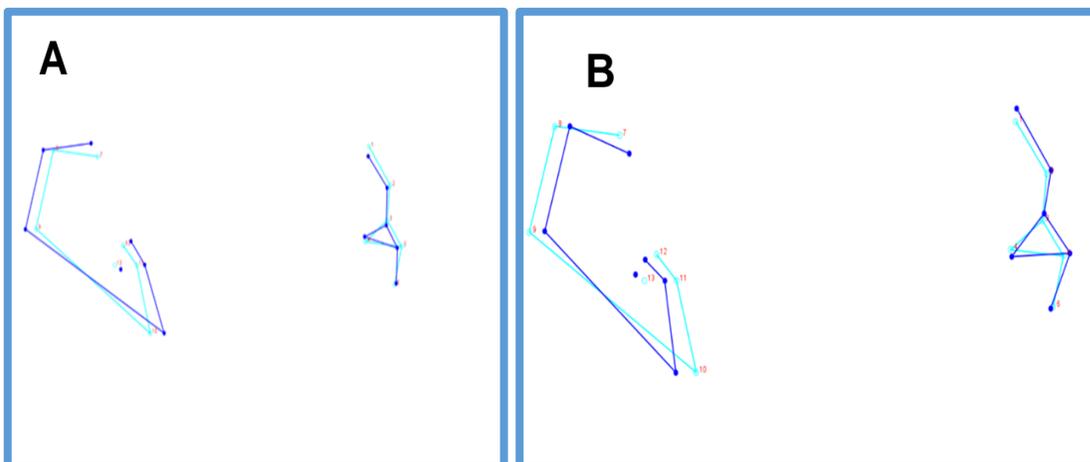
### Rasgos: Nariz y oreja



**Figura 15. Deformación nariz y oreja.** (A) Deformación negativa de la nariz y oreja, padres de individuos con LPH (B) Deformación positiva de nariz y oreja, padres de individuos sin LPH.

En la Figura 15 A se observa la deformación negativa de nariz y oreja, padres de individuos con LPH donde se encontró una tendencia de la punta nasal a estar descendida, con oreja ancha a nivel del hélix en sentido sagital y el lóbulo ubicado anteriormente en sentido sagital. (B) En las deformaciones positivas, padres de individuos sin LPH, se observa una tendencia de la nariz a estar elevada y de la oreja a ser grande en sentido vertical y anteroposterior.

### Rasgos: Boca y oreja



**Figura 16. Deformación de boca y oreja.** (A) Deformación negativa. (B) Deformación positiva.

Al evaluar la deformación de boca y oreja se encontró una deformación negativa (A) padres de individuos con LPH, se encontró tendencia de los labios a estar retrusivos, con oreja estrecha a nivel

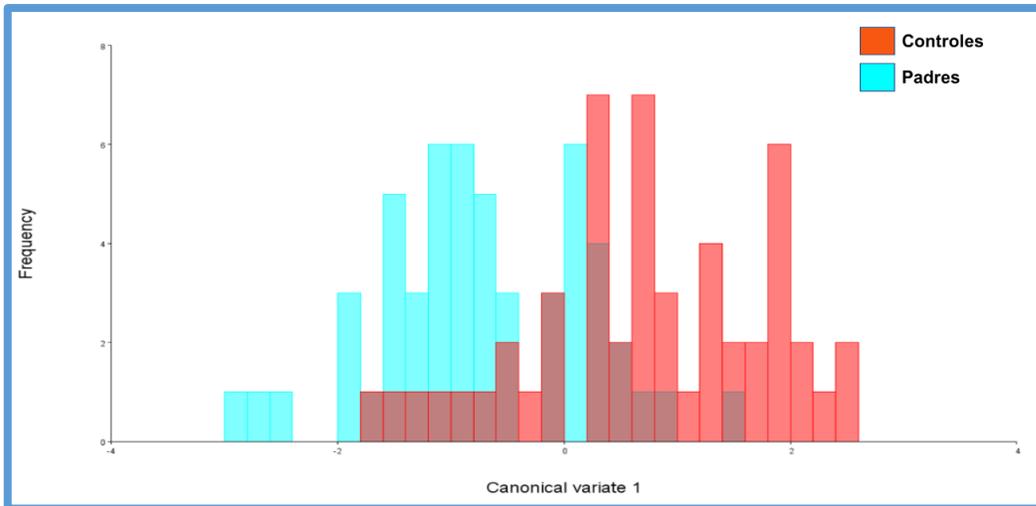
del hélix en sentido sagital y el lóbulo ubicado posteriormente en sentido sagital. Por otro lado, las deformaciones positivas (B)padres de individuos sin LPH, muestran una tendencia de los labios a estar protrusivos y orejas con tendencia a ser grandes en sentido vertical y anteroposterior a nivel del helix.

### **9.2.3 Comparación**

Para la comparación se realizó el análisis de variables canónicas (CVA), esta es una herramienta estadística que se utilizó para evaluar las diferencias entre los grupos, en términos de características morfológicas. Se realiza este estudio comparativo utilizando la vista frontal y lateral para analizar las diferencias entre padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH, páralo cual se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas entre las distancias de Mahalanobis y las distancias de Procrustes en ambas vistas utilizando el software MorphoJ.

Esta comparación se llevó a cabo utilizando los datos previamente recopilados de los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH, después de haber realizado el ajuste de Procrustes y el análisis de componentes principales, datos que incluían mediciones de las características faciales a través de las variables (puntos morfométricos digitalizados) tanto en la vista frontal como en la lateral. Estas mediciones se utilizaron para calcular las distancias de Mahalanobis y las distancias de Procrustes.

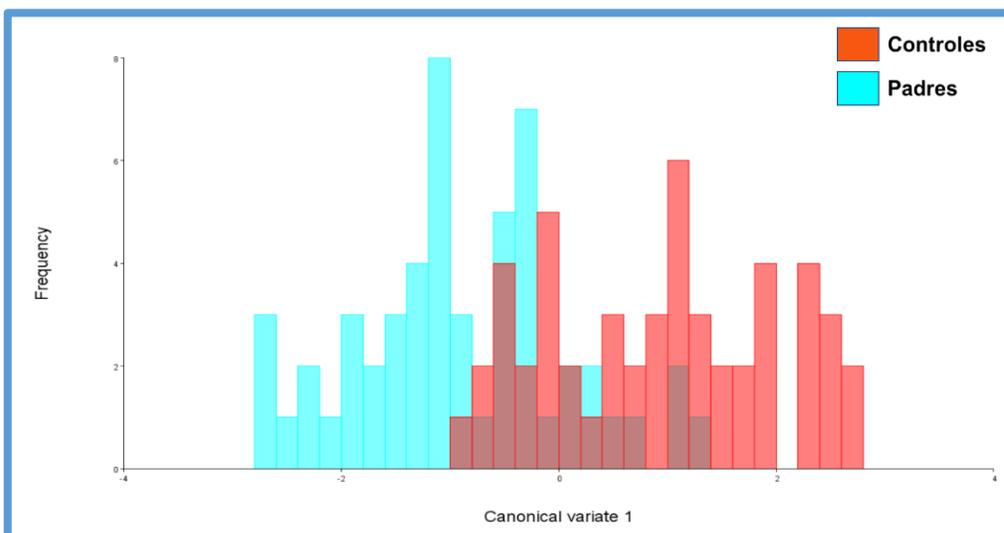
En primer lugar, re realizó el análisis de variables canónicas (CVA) en vista frontal para evaluar las diferencias entre los dos grupos mencionados, los resultados revelaron diferencias estadísticamente significativas tanto en las distancias de Mahalanobis como en las distancias de Procrustes ((p 0.0001 y 0,0476 respectivamente) a 10000 permutaciones (Figura 17).Esto indica que las características faciales de los padres de individuos LPH difieren significativamente de la de los padre de individuos sanos.



**Figura 17. Análisis de Variables Canónicas Vista Frontal.**

Figura 17. Análisis de Variables Canónicas Vista Frontal. Padres y controles en vista frontal, son diferentes estadísticamente: tanto para las distancias de Procrustes como para las distancias de Mahalanobis ( $p$  0.0001 y 0,0476 respectivamente) a 10000 permutaciones (software Morho).

En segundo lugar se realizó un analisis similar en la vista lateral para comparar el perfil facial de los padres de individuos con LPH y padres de individuos sin LPH. Los resultados mostraron que el perfil facial de los padres de individuos con LPH difiere estadísticamente de los padres de individuos sin LPH tanto en la distancias de Mahalanobis como en las distancias de Procrustes ( $p$  0.0001 y 0,0277 respectivamente) a 10000 permutaciones. Esto sugiere que las diferencias en la morfología facial se extienden más allá de la vista frontal y se observan también en el perfil facial.



**Figura 18. Análisis de Variables Canónicas. Vista Lateral.**

Figura 18. Análisis de Variables Canónicas. Vista Lateral. Padres y controles, en el perfil facial, son diferentes estadísticamente: tanto para las distancias de Procrustes como para las distancias de Mahalanobis ( $p$  0.0001 y 0,0277 respectivamente) a 10000 permutaciones (software Morhoj).

La técnica de permutación es una herramienta poderosa para evaluar la significancia estadística en el análisis morfométrico ya que permite generar un conjunto grande de combinaciones posibles de los datos.

La cantidad de permutaciones se hizo para obtener resultados estadísticamente robustos y confiables. El uso de un número tan alto de permutaciones aumentó la precisión y la robustez de los datos obtenidos, cuantas más permutaciones se realicen mayor es la precisión con la que se puede estimar la significancia estadística. En particular al realizar 10 mil permutaciones se obtuvo una estimación confiable de la significancia, lo que permitió determinar con mayor certeza las diferencias observadas en las distancias de Mahalanobis y Procrustes entre los dos grupos, con significancia estadística. Al general múltiples muestras aleatorias se redujo también la influencia de los valores atípicos o anomalías en los datos originales lo que proporcionó datos más estables y consistentes.

Esta comparación con el análisis de variables canónicas en las vistas frontal y lateral reveló que la cara de los padres de individuos con LPH al compararla con los padres de individuos sin LPH presentan diferencias estadísticamente significativas tanto en las distancias de Mahalanobis como en las distancias de Procrustes. Estos hallazgos respaldan la idea de que existen diferencias morfológicas entre los dos grupos y que estas diferencias no se limitan a una sola vista facial, sino que involucra tanto la vista de frente como la de perfil.

Estos resultados pueden tener implicaciones importantes en el campo de la genética y la morfología facial y podrían contribuir al desarrollo de investigaciones futuras en el área de identificación de características distintivas en individuos con LPH.

## 10. DISCUSIÓN

En esta investigación se analizó en detalle la morfología facial y las anomalías menores en vistas frontal y lateral de una muestra de individuos padres (padre o madre) de individuos con LPH y sus controles en Cartagena. Esta es la primera descripción clínica y cuantitativa bidimensional de los datos de tejidos blandos para esta población cartagenera.

La mayoría de las anomalías congénitas menores son sutiles y pueden ser tan poco evidentes que podrían confundirse con hallazgos casuales; especialmente en el nacimiento, pasan inadvertidos por los clínicos, pero a medida que el individuo crece puede llamar la atención de la familia y los profesionales de la salud, sobre todo cuando se combinan con otras alteraciones físicas, mentales o funcionales, en otras áreas visibles del cuerpo o de los órganos internos.

Entre las medidas antropométricas faciales de los padres y sus controles, en el presente estudio se encontraron como datos relevantes, diferencias con significancia estadística en la distancia interpupilar ( $p=0,02$ ) dentro de las anomalías oculares y una tendencia a la diferencia en la distancia intercantal externa ( $p=0,05$ ). Esto tal vez debido a alteraciones genéticas, embriológicas o ambientales, como lo evidencian kondo et al., en el 2002 y Lian et al., 2016, quienes reportan la influencia de los genes IRF6 y MSX1 respectivamente en alteraciones del desarrollo facial y craneofacial de los individuos, estas variantes genéticas podrían afectar el crecimiento, la morfología del rostro y la posición de los ojos contribuyendo así a una distancia interpupilar e intercantal externa alterada en los padres de individuos con LPH. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Huang et al. en 2005, quienes reportaron además una mayor incidencia de hipoplasias de la cara media en los padres al compararlos con los controles. Al igual, Sato en 1989, quien analizó a un grupo de padres a través de cefalometrías encontró que la distancia intercantal interna y externa, la amplitud máxima de la apertura piriforme, la amplitud del cigoma y la amplitud de la base alveolar maxilar fue mayor en el grupo de padres comparados con los controles. Con respecto al presente estudio las diferencias se situaron en las mediciones de la altura facial inferior, la cual fue mayor en el grupo padres. Igualmente, hay otros investigadores cuyos resultados se contraponen, como lo reporta Uslu et al., en 2009, quienes observaron que la distancia interpupilar se encontró reducida en los padres de individuos con LPH en comparación con los controles.

Por otra parte, aunque en el presente estudio, las mediciones de la nariz no mostraron diferencias entre padres y controles, se destacaron en frecuencias por ser la estructura que más impacta en la asimetría facial, mediante la desviación nasal y la punta de la nariz. Estos hallazgos clínicos coinciden

con lo reportado por Téllez et al., en 2018, en una muestra de parientes en primer grado de consanguinidad donde las anomalías menores más relevantes fueron las asimetrías de nariz, sugiriendo que la existencia de características menores pueden no ser relevantes, relacionadas con rasgos raciales o familiares, podrían implicar la presencia de un síndrome o condición sistémica de leve manifestación en parientes o nuevas generaciones con o sin expresión completa. Entre estas investigaciones se destacan, las realizadas por Huston et al, en 1985, quienes concluyen que hay una mayor predisposición de la descendencia a presentar hendiduras cuando se detectan microformas de tejidos blandos en las familias con algún miembro con LPH.

Por otra parte, en el presente estudio al comparar las anomalías dentales, se evidencia que los padres presentaron mayor frecuencia de alteración en el tamaño de los dientes, destacándose la microdoncia principalmente de los incisivos laterales superiores (12 y 22), aunque sin diferencias estadísticas, en este mismo sentido, investigadores como Aspinall et al., en 2014, encontraron características similares, como las ausencias congénitas de dientes, microdoncia y dientes supernumerarios.

Al analizar los datos del análisis del fenotipo facial, empleando morfometría geométrica, este estudio evidenció diferencias significativas entre la cara de los padres de individuos LPH y los controles. Estos datos fueron similares a lo reportado por varios investigadores del área craneofacial, mediante el uso de este método cuantitativo, entre los cuales se destacan, Weinberg et al., en 2009, señalando un marcado aplanamiento del perfil facial, retrusión del tercio medio facial, reducción de la altura facial superior, aumento de la altura facial inferior y exceso de ancho interorbitario (hipertelorismo orbitario) de los padres de individuos con LPH. Una revisión sistemática realizada por Mossey et al., en 2010 cuyo objetivo fue identificar los datos publicados relacionados con la morfología dentocranofacial de padres y su relación con la hendidura orofacial, concluyó que el fenotipo craneofacial de los padres de niños con LPH es distintivo en comparación con el de la población sin LPH. Se destaca la investigación recientemente publicada por Sergani et al., en 2020, donde determinó cambios morfológicos faciales de los padres de individuos con LPH en comparación con los controles. Por otra parte, Zhang et al., en 2018, en un estudio multicéntrico en familias reclutadas en Pittsburgh, Houston, St. Louis y Dinamarca revelaron la importancia de la asimetría nasal como factor de riesgo, empleando morfometría geométrica, lo cual mostró que la asimetría nasal evaluada en ambos padres de individuos con LPH era mayor que en los padres de individuos sin LPH. En el presente estudio también se evidenció el cambio de simetría de la nariz de los padres de individuos con LPH y padres con hijos sin LPH en el análisis clínico, pero no fue tan significativo en los datos de morfometría geométrica.

Otros investigadores como Miller et al., en 2014 confirman estos mismos hallazgos, utilizando también análisis de componentes principales y análisis de varianza de Procrustes expresando que los fenotipos de asimetría y forma facial de los familiares de niños con LPH tenían significativamente más concavidad de perfil con retrusión de la parte superior de la cara, narices respingadas con ángulos nasolabiales obtusos, mentones más protrusivos, alturas faciales inferiores aumentadas, labios más delgados y retrusivos. Además, los casos mostraron significativamente más asimetría direccional en comparación con los controles.

En este mismo sentido, autores como Mossey et al., en 1998 han reportado en sus estudios diferencias significativas entre los padres de individuos con LPH y sus controles, especialmente con maxilares subdesarrollados, diámetros bizigomáticos anchos y labios superiores más delgados. En 1972, Cocco et al., utilizando cefalogramas laterales para comparar parámetros craneofaciales en padres con descendencia con LPH, encontraron que los padres tuvieron medidas verticales y horizontales más cortas de la parte superior de la cara y una longitud de la nariz más corta en comparación con un grupo control y la mandíbula con tendencia a ser relativamente prognata, dando un perfil reducido.

El análisis antes descrito revela que es fundamental discutir sobre la influencia del dimorfismo sexual sobre la forma facial. Esta última presenta dimorfismo sexual, por tanto, en estos procedimientos no deberían ser poleadas las muestras, sin embargo en este estudio se determinó dejarlas mezcladas (hombres y mujeres), dado el pequeño número de hombres que representaban la muestra. Esto puede ser una limitante en el presente estudio, por lo cual se recomienda para futuros estudios aumentar el tamaño de la muestra y asegurarse que tenga la misma proporción en cuanto al sexo. Esto debido a que en muchas ocasiones el dimorfismo sexual en la región craneofacial se comporta de una manera en los rasgos separados y de otra en el análisis del cráneo total. El hecho que se encuentre dimorfismo sexual en los diferentes rasgos no quiere decir que el dimorfismo sexual total se comporte de igual manera, unos rasgos pueden tener dimorfismo sexual grande, pero al final puede que no se presente dimorfismo sexual cuando se explora el cráneo total, por lo que se hacen estudios exploratorios para ciertos rasgos como ojos, nariz, boca y orejas. Los rasgos biológicos pueden ser evaluados individualmente a través de pruebas como la morfometría geométrica, que puede brindar información precisa y detallada de las características individuales, pero ellos pueden comportarse diferente cuando se evalúan en grupo.

En cuanto a las diferencias entre los dos métodos usados en el presente estudio, es relevante considerar que la evaluación clínica de las anomalías faciales se basa en observación directa, mientras que la evaluación del fenotipo facial utiliza imágenes y análisis de datos para evaluar las

características faciales. Estos son dos métodos diferentes pero que pueden ser complementarios para evaluar las características faciales de los individuos. Cabe destacar que ambos métodos tienen sus propias ventajas y limitaciones, pero juntos pueden suministrar información más completa y precisa sobre las características craneofaciales de los pacientes.

Es de resaltar al final de esta investigación que los padres con hijos con LPH mostraron pocas diferencias con respecto a la presencia de anomalías menores al compararse con sus controles, tal como lo evidencia la literatura discutida, posiblemente influenciado por la subjetividad del método de evaluación clínica. Esto hace valiosa la aplicación de otros métodos cuantitativos como la morfometría geométrica, que permitan complementar el diagnóstico de las anomalías menores contribuyendo con la integralidad del diagnóstico que permita detectar posibles alertas de riesgo para la presencia de anomalías mayores.

Fue importante explorar las diferencias fenotípicas craneofaciales que pueden participar en la transmisión de fisuras orofaciales, además de comportarse como marcadores de susceptibilidad para LPH en la descendencia, estos hallazgos podrían ser útiles para alertar y prevenir la aparición de LPH, además beneficiaria a las familias que desean tener descendencia, a la comunidad general, minimizando el impacto que causa esta anomalía mayor.

## 11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La variación morfológica facial que se observa en las poblaciones son el resultado de la interacción del crecimiento y desarrollo, de la variación genética y ambiental. Las anomalías menores son variantes sutiles en la forma o estructura de un tejido u órgano que no tiene una implicación clínica inmediata, sin embargo, pueden ser un signo temprano de un desarrollo que no es normal y que podría llevar a producir una anomalía mayor en el tiempo.

Tiene mucha relevancia la comparación de grupos poblacionales afectados por una alteración cuya etiología es compleja y múltiple, esto podría ayudar a complementar el estudio de los factores etiológicos del LPH con la identificación de fenotipos diferentes a la población general, pero que ellos de manera independiente permitan ser marcadores predictivos para esta anomalía mayor.

Para los padres, la distancia intercantal externa y la distancia interpupilar podrían utilizarse como posibles biomarcadores fenotípicos de la presencia de LPH en la población de estudio confirmado por la evaluación clínica y la morfometría geométrica. Se recomienda para esta población complementar los hallazgos fenotípicos con estudios genéticos específicos, integrar estos hallazgos y resultados para confirmar que ciertas anomalías menores son biomarcadores para LPH.

Con esta investigación se ha demostrado que existen diferencias fenotípicas entre los padres de los niños con LPH y la población general.

La evaluación clínica de las anomalías menores y la evaluación del fenotipo facial con MG son dos métodos complementarios para evaluar las características faciales en padres de individuos LPH y sus controles, con ventajas y limitaciones pero que juntos proporcionan información más completa y con mayor precisión sobre las características faciales de los individuos.

Sin embargo, se necesitan más estudios que correlacionen la evaluación clínica con el análisis del fenotipo facial con MG en la ciudad de Cartagena.

Una limitante en este estudio fue la no presencia de los dos padres. Además, es factible que algunos resultados pueden no ser tan evidentes por el tamaño de muestra, se recomienda para futuros estudios aumentar el número de participantes, evitando el riesgo de la poca representatividad en los resultados.

Finalmente, se destaca como una contribución importante del estudio, la utilización de métodos de morfometría geométrica que permite evaluar la variabilidad y la heterogeneidad de las poblaciones.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Alarcón, J. A., Bastir, M., Rosas, A., & Molero, J. (2011). Chincup treatment modifies the mandibular shape in children with prognathism. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 140(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.10.046>
2. Altunhan, H., Annagür, A., Konak, M., Ertuğrul, S., Ors, R., & Koç, H. (2012). The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 50(6), 541–544. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.08.001>
3. Bejdová, S., Krajíček, V., Peterka, M., Trefný, P., & Velemínská, J. (2012). Variability in palatal shape and size in patients with bilateral complete cleft lip and palate assessed using dense surface model construction and 3D geometric morphometrics. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 40(3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2011.04.013>
4. Campaña, H., Rittler, M., Poletta, F. A., Gili, J. A., Pawluk, M. S., Scala, S. C., & Camelo, J. S. (2014). Minor anomalies: can they predict specific major defects? A study based on 23 major and 14 minor anomalies in over 25,000 newborns with birth defects. *American journal of perinatology*, 31(6), 447–454. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1351660>
5. Carpenter, J. y Bithell, J. (2000). Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *STATISTICS IN MEDICINE* Statist. Med. 2000; 19:1141}1164. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000515)
6. Chavarriaga-Rosero, Johanna, González-Caicedo, María Ximena, Rocha-Buelvas, Anderson, Posada-López, Adriana, & Agudelo-Suárez, Andrés A. (2011). Factores relacionados con la prevalencia de Labio y Paladar Hendido en la población atendida en el Hospital Infantil "Los Ángeles". Municipio de Pasto (Colombia), 2003-2008. *CES Odontología*, 24(2), 33-41. Retrieved April 30, 2023, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-971X2011000200003&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2011000200003&lng=en&tlng=es).
7. Chung, C. S., & Myriantopoulos, N. C. (1987). Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. *American journal of medical genetics*, 27(3), 505–523. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320270304>
8. Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., & Murray, J. C. (2011). Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature reviews. Genetics*, 12(3), 167–178. <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
9. El Sergani, A. M., Brandebura, S., Padilla, C., Butali, A., Adeyemo, W. L., Valencia-Ramírez, C., et al. (2021). Parents of Children With Nonsyndromic Orofacial Clefting Show Altered Palate Shape. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 58(7), 847–853. <https://doi.org/10.1177/1055665620967235>
10. IV ESTUDIO NACIONAL DE SALUD BUCAL ENSAB IV. MIN SALUD. In: MUÑOZ N, editor. COLOMBIA, 2014
11. Farkas, L. G., Posnick, J. C., Hreczko, T. M., & Pron, G. E. (1992). Growth patterns of the nasolabial region: a morphometric study. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 29(4), 318–324. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\\_1992\\_029\\_0318\\_gpotnr\\_2.3.co\\_2](https://doi.org/10.1597/1545-1569_1992_029_0318_gpotnr_2.3.co_2)
12. Fieberg JR, Vitense K, Johnson DH. Resampling-based methods for biologists. *PeerJ*. 2020 May 7;8:e9089. doi: 10.7717/peerj.9089. PMID: 32419987; PMCID: PMC7211410.

13. Firestone, P., & Peters, S. (1983). Minor physical anomalies and behavior in children: a review. *Journal of autism and developmental disorders*, 13(4), 411–425. <https://doi.org/10.1007/BF01531589>
14. Forrester, M. B., & Merz, R. D. (2006). Structural birth defects associated with oral clefts in Hawaii, 1986 to 2001. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 43(3), 356–362. <https://doi.org/10.1597/04-190.1>
15. Garcia J.G. La cara: Evaluación Neurológica del Recien Nacido. Ed. Diaz de Santos. Cap 8: 294-310. 2012.
16. Haj, M., Koudstaal, M. J., Ramcharan, M. S., Hoogeboom, A. J. M., Koster, M. P. H., Srebniak, M. I., & Cohen-Overbeek, T. E. (2020). Undetected anomalies in fetuses with a prenatal diagnosis of isolated cleft. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 49(12), 1576–1583. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.05.005>
17. Heutinck, P., Knoops, P., Florez, N. R., Biffi, B., Breakey, W., James, G., Koudstaal, M., Schievano, S., Dunaway, D., Jeelani, O., & Borghi, A. (2021). Statistical shape modelling for the analysis of head shape variations. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 49(6), 449–455. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.02.020>
18. Huang,C.S.,Cheng,C. T.,Liou,E.(2005) Association between external intercanthal distance and midfacial hypoplasia in parents of patients wit cleft lip and palate. *The Cleft Palate\_Craniofacial Journal*,42(1),47-51.
19. Katsube, M., Yamada, S., Utsunomiya, N., & Morimoto, N. (2022). Application of geometric morphometrics for facial congenital anomaly studies. *Congenital anomalies*, 62(3), 88–95. <https://doi.org/10.1111/cga.12461>
20. Klingenberg C. P. (2011). MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics. *Molecular ecology resources*, 11(2), 353–357. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02924.x>
21. Leppig, K. A., Werler, M. M., Cann, C. I., Cook, C. A., & Holmes, L. B. (1987). Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *The Journal of pediatrics*, 110(4), 531–537. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80543-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80543-7)
22. Mallett, X. D., Dryden, I., Bruegge, R. V., & Evison, M. (2010). An exploration of sample representativeness in anthropometric facial comparison. *Journal of forensic sciences*, 55(4), 1025–1031. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01425.x>
23. Marazita M. L. (2007). Subclinical features in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P): review of the evidence that subepithelial orbicularis oris muscle defects are part of an expanded phenotype for CL/P. *Orthodontics & craniofacial research*, 10(2), 82–87. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2007.00386.x>
24. Marden, P. M., Smith, D. W., & Mcdonald, M. J. (1964). Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. a study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *The Journal of pediatrics*, 64, 357–371. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(64\)80188-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(64)80188-8)
25. Martínez-Abadías, N., Esparza, M., Sjøvold, T., González-José, R., Santos, M., Hernández, M., & Klingenberg, C. P. (2012). Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution; international journal of organic evolution*, 66(4), 1010–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01496.x>
26. Matulevičienė, A., Preikšaitienė, E., Linkevičienė, L., Radavičius, M., Molytė, A., Utkus, A., & Kučinskis, V. (2013). Heterogeneity of oral clefts in relation to associated congenital anomalies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 49(2), 61–66.
27. McPherson, E., & Cold, C. (2016). Minor anomalies in stillborn and second trimester miscarried fetuses. *American journal of medical genetics. Part A*, 170A(1), 52–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37386>

28. Miller, S. F., Weinberg, S. M., Nidey, N. L., Defay, D. K., Marazita, M. L., Wehby, G. L., & Moreno Uribe, L. M. (2014). Exploratory genotype-phenotype correlations of facial form and asymmetry in unaffected relatives of children with non-syndromic cleft lip and/or palate. *Journal of anatomy*, 224(6), 688–709. <https://doi.org/10.1111/joa.12182>
29. Monlleó, I. L., Barros, A. G., Fontes, M. I., Andrade, A. K., Brito, G.deM., Nascimento, D. L., & Gilda-Silva-Lopes, V. L. (2015). Diagnostic implications of associated defects in patients with typical orofacial clefts. *Jornal de pediatria*, 91(5), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.12.001>
30. Mossey, P. A., Batra, P., & McIntyre, G. T. (2010). The parental dentocraniofacial phenotype-an orofacial clefting microform. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 47(1), 22–34. <https://doi.org/10.1597/08-158.1>
31. Mubungu, G., Lumaka, A., Mvuama, N., Tshika, D., Makay, P., Tshilobo, P. L., & Devriendt, K. (2020). Morphological characterization of newborns in Kinshasa, DR Congo: Common variants, minor, and major anomalies. *American journal of medical genetics. Part A*, 182(4), 632–639. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61477>
32. Mukhopadhyay, N., Feingold, E., Moreno-Uribe, L., Wehby, G., Valencia-Ramirez, L. C., Muñeton, C. P. R., et al., (2021). Genome-Wide Association Study of Non-syndromic Orofacial Clefts in a Multiethnic Sample of Families and Controls Identifies Novel Regions. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 621482. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.621482>
33. Nazer, H.J. & Cifuentes O, L. (2011). Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Revista médica de Chile*, 139(1), 72-78. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000100010>
34. Organización Mundial de la Salud. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos.
35. Ortega J & Vázquez N. (2018) Diagnóstico de fisura labio palatina en niños pequeños de Nicaragua: impacto del diagnóstico a nivel familiar. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 75 (4): 270-78
36. Otero, L., Bermudez, L., Lizarraga, K., Tangco, I., Gannaban, R., & Meles, D. (2012). A comparative study of facial asymmetry in philippine, colombian, and ethiopian families with nonsyndromic cleft lip palate. *Plastic surgery international*, 2012, 580769. <https://doi.org/10.1155/2012/580769>
37. Parés-Casanova, P. M., & Fabre, L. (2013). Size and shape variability in the skull of the bottlenose dolphin, *Tursiops truncatus* (Montagu, 1821). *Anatomia, histologia, embryologia*, 42(5), 379–383. <https://doi.org/10.1111/ahe.12025>
38. Prasad Verma, R. (2021). Introductory Chapter: Epidemiology, Evaluation and Risk Assessment of Congenital Anomalies. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.97181
39. Pérez, LA., Allende-Bandrés, MA., Fernández AMJ, Palomo P. Medicamentos y embarazo. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1995; 11 Monografías nº 8: 1-50 Teratogénesis: clasificaciones. Farmacia Hospitalaria. Madrid. 2002. Vol. 26. N.º 3, p p. 171 -177
40. Rengifo Reina, H. A., & Guarnizo, S. B. (2020). Analysis of the Prevalence and Incidence of Cleft Lip and Palate in Colombia. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 57(5), 552–559. <https://doi.org/10.1177/1055665619886455>
41. Rengifo Reina, H. A., Stefany Brigetty, G. P., & Salomón, Y. R. (2022). Population Prevalence and Trends of Oral Clefts in Colombia: Analysis by Departments. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*,

10556656221078148. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1177/10556656221078148>

42. Rojas, M & Walker, L (2012). Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *International Journal of Morphology*, 30(4), 1256-1265. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400003>
43. Saks, M. J., Saks, M. J., & Koehler, J. J. (2005). The coming paradigm shift in forensic identification science. *Science* 309 (5736), 892-895. <https://doi.org/10.1126/science.1111565>
44. Solesio Pilarte, F., Lorda Barraguer, E., Lorda Barraguer, A., Laredo Ortiz, C., & Rubio Verdú, R.. (2009). Estandarización fotográfica en Cirugía Plástica y Estética. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 35(2), 79-90. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922009000200001&lng=es&tlng=](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922009000200001&lng=es&tlng=).
45. Sumanović-Glamuzina, D., Božić, T., Brkić, V., Robović, A., & Saraga-Karacić, V. (2009). Minor malformations: neonatal or anthropological story?. *Collegium antropologicum*, 33 Suppl 2, 31-35.
46. Tarrant, C. J., & Jones, P. B. (1999). Precursors to schizophrenia: do biological markers have specificity?. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 44(4), 335-349. <https://doi.org/10.1177/070674379904400403>
47. Téllez C, Escobar LM, González MC, Moreno PS, Mora II, Bautista GR, Rojas AP (2014). Detección clínica de anomalías craneofaciales mayores y menores en población escolar colombiana. *Univ Odontol*. 33(70): 65-77. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.UO33-70.dcac>
48. Tellez C., Escobar M., Palmet S., Lopez D, Diaz-Baez D (2019). Detección de anomalías menores y polimorfismos de BMP2 en individuos con LPH y sus parientes. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/10318>.
49. Torcida S & Perez I. (2012) Análisis de Procrustes y el estudio de la variación morfológica. *Revista Argentina de Antropología Biológica Volumen 14 (1):131-141*.
50. Uslu,O. Ozdemir,H., & sari,Z.(2009). Interpupillary distance in parents of children with cleft lip and palate. *The journal of craniofacial Surgery*, 20(3),699-702.
51. Verma R. P. (2021). Evaluation and Risk Assessment of Congenital Anomalies in Neonates. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(10), 862. <https://doi.org/10.3390/children8100862>
52. Villalobos-Leiva, A, & Benítez, H A. (2020). Morfometría Geométrica y sus Nuevas Aplicaciones en Ecología y Biología Evolutiva. Parte 2. *International Journal of Morphology*, 38(6), 1818-1836. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000601818>
53. Weinberg, S. M., Neiswanger, K., Martin, R. A., Mooney, M. P., Kane, A. A., Wenger, S. L., et al (2006). The Pittsburgh Oral-Facial Cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 43(1), 7-20. <https://doi.org/10.1597/04-122r1.1>
54. Weinberg, S. M., Naidoo, S. D., Bardi, K. M., Brandon, C. A., Neiswanger, K., Resick, J. M., Martin, R. A., & Marazita, M. L. (2009). Face shape of unaffected parents with cleft affected offspring:

- combining three-dimensional surface imaging and geometric morphometrics. *Orthodontics & craniofacial research*, 12(4), 271–281.
55. Zarante, I., López, M. A., Caro, A., García-Reyes, J. C., & Ospina, J. C. (2009). Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 73(10), 1434–1437. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.07.012>
56. Zhang, C., Miller, S. F., Roosenboom, J., Wehby, G. L., Moreno Uribe, L. M., Hecht, J. T., Deleyiannis, F. W. B., Christensen, K., Marazita, M. L., & Weinberg, S. M. (2018). Soft tissue nasal asymmetry as an indicator of orofacial cleft predisposition. *American journal of medical genetics. Part A*, 176(6), 1296–1303. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38688>

## ANEXOS

### Anexo 1

#### CUESTIONARIO PARA LA RECOLECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y OTROS FACTORES RELACIONADOS CON LA FISURA LABIOPALATINA

**Instructivo.** El presente cuestionario recoge información actual y pasada sobre el estudio de factores relacionados con la fisura labiopalatina.

#### Datos de identificación

1.1 Nombre del niño\_\_\_\_\_

1.2 Nombre del padre o acudiente\_\_\_\_\_

1.3 Dirección de residencia\_\_\_\_\_

1.4 Teléfono\_\_\_\_\_

#### 2. Características sociodemográficas del niño

2.1 Edad \_\_\_\_ 2.2 Sexo \_\_\_\_ 2.3 Escolaridad\_\_\_\_\_

2.4 Procedencia \_\_\_\_\_

2.5 Estratificación social\_\_\_\_\_

2.6 Años en el lugar de residencia actual \_\_\_\_

#### 3. Otros factores relacionados con la Fisura Labiopalatina

3.1 Ingesta de Medicamentos durante el embarazo. Si\_\_ No\_\_ **Si su respuesta es negativa pase al ítem 3.3.**

3.2 Tipo de medicamento\_\_\_\_\_

3.3 Ingesta de alcohol durante el embarazo. Si\_\_ No\_\_ **Si su respuesta es negativa pase al ítem 3.5.**

3.4 Frecuencia de la ingesta al mes\_\_\_\_\_

3.5 Consumo de cigarrillo durante el embarazo. Si\_\_ No\_\_ **Si su respuesta es negativa pase al ítem 3.7.**

3.6 Número de cigarrillos al día\_\_\_\_\_

3.7 Enfermedades de la madre en el primer trimestre del embarazo Si\_\_ No\_\_ **Si su respuesta es negativa pase al ítem 3.9.**

3.8 Cuales\_\_\_\_\_

- Edad de la madre durante la concepción\_\_\_\_\_
- Edad del padre durante la concepción\_\_\_\_\_

INSTITUCION \_\_\_\_\_ CURSO \_\_\_\_\_ JORNADA \_\_\_\_\_

FECHA:			
--------	--	--	--

• **IDENTIFICACION DEL NIÑO/A**

Consentimiento informado SI\_ NO\_ Asentimiento informado SI\_ NO\_

\_\_\_\_\_  
PRIMER APELLIDO                      SEGUNDO APELLIDO                      NOMBRE

DOCUMENTO DE IDENTIDAD

CC	T I	RC	PAS	CE
----	--------	----	-----	----

Nº \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: D\_\_ M\_\_ A\_\_\_\_ LUGAR: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_ GÉNERO: F\_ M\_

\_\_\_\_\_  
DIRECCION DE RESIDENCIA                      TELEFONO                      TEL. CELULAR

PERSONA RESPONSABLE DEL NIÑO/A

\_\_\_\_\_  
PRIMER APELLIDO                      SEGUNDO APELLIDO                      NOMBRE

DOCUMENTO DE IDENTIDAD

CC	PAS	CE
----	-----	----

Nº \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ RELACION \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
DIRECCION DE RESIDENCIA                      TELEFONO                      TEL. CELULAR

**PADRE**

\_\_\_\_\_  
PRIMER APELLIDO                      SEGUNDO APELLIDO                      NOMBRE

LUGAR DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DIRECCION DE RESIDENCIA                      TELEFONO                      TEL. CELULAR  
**MADRE**

\_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_  
PRIMER APELLIDO                      SEGUNDO APELLIDO                      NOMBRE

LUGAR DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_

\_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_  
DIRECCION DE RESIDENCIA                      TELEFONO                      TEL. CELULAR

### ANEXO 3

#### EVALUACION DE CARACTERÍSTICAS CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS DE LOS PADRES DE LOS INDIVIDUOS LPH Y SUS CONTROLES

- Variables cuantitativas: **MEDICION**.

Medidas horizontales	Dato obtenido	Observaciones
Distancia intercantal externa (ex-ex)	mm	
Distancia intercantal interna (en-en)	mm	

Variables cualitativas: **OBSERVACION** y Variables cuantitativas: **MEDICION** en cada una de las estructuras mencionadas.

ANOMALÍAS EN CARA			
	Presente	Ausente	
Facies triangulares			
Facies aplanadas			
Asimetría facial			Que estructura?
	%	Resultado	
Índice facial	$\frac{\text{Distancia Nasion-Gnasion}}{\text{Ancho bicigomático}} \times 100$	Euriprosopo__ Leptoprosopo__ - Mesoprosopo__	
	Mm	Resultado	
Tamaño de la frente		Ancha__ Estrecha__ Prominente__	
	Presente	Ausente	

<b>Depresión metópica</b>			
<b>Cresta metópica prominente</b>			

<b>ANOMALÍAS EN OJOS</b>			
	<b>mm</b>	<b>Resultado</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Distancia interpupilar</b> <b>Valor de Norma 58- 68 mm</b>		<b>Hipertelorismo</b> ____ <b>Hipotelorismo</b> ____	
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Ectropión</b>			
<b>Coloboma ocular</b>			
<b>Blefarofimosis</b>			
<b>pTosis palpebral</b>			
<b>Pliegues epicantales</b>			
<b>Exoftalmos</b>			
<b>ANOMALÍAS EN NARIZ</b>			
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Displacia frontonasal</b>			
<b>Desviación del tabique y punta nasal no asociado a trauma.</b>			
<b>Asimetría de narinas</b>			
<b>Alteraciones en forma nasal</b> Nariz bífida Nariz ausente Ausencia del cartilago Punta de nariz bífida			

Hendidura de las alas de la nariz			
Fosas nasales Anti-vertida			

<b>ANOMALIAS DE LAS OREJAS</b>			
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>Derecho / Izquierdo</b>
<b>Malformación:</b> Oreja triangular			
<b>Deformidad:</b> Borramiento Sobreplegamiento Desplegamiento			
<b>Implantación de las orejas</b>	Alta____ Baja____	Leve ____ Severo ____	Derecho ____ Izquierdo ____
	Presente	Ausente	Derecho/ Izquierdo
<b>Microtia I: Se reconocen todas las partes</b> <b>Microtia II: queda solo un cordón</b> <b>Microtia III: pedazos sueltos no identificables</b> <b>Microtia IV: ausencia</b>			
	Presente	Ausente	Derecho Izquierdo
<b>APENDICES PREAURICULARES:</b>			
<b>Tamaño (mm)</b>	<b>Derecho:</b>	<b>Izquierdo:</b>	
<b>Número</b>	<b>Derecho:</b>	<b>Izquierdo:</b>	
<b>Localización:</b> Delante del TragoPreauricular Auricular Mejilla	<b>Derecho</b>	<b>Izquierdo</b>	<b>Bilateral</b>

Retroauricular <b>Consistencia:</b> Blanda Cartilaginosa <b>Tipo de Base:</b> Sesil Pediculada			
<b>Hoyuelos Preauricular</b> <b>Número:</b> <b>Localización:</b> Preauricular Auricular Mejilla Retroauricular	<b>Derecha</b>	<b>Izquierda</b>	<b>Bilateral</b>

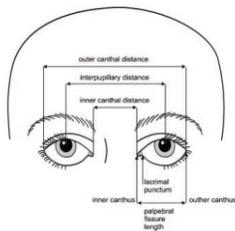
<b>ANOMALÍAS EN BOCA</b>			
	<b>Derecho</b>	<b>Izquierdo</b>	<b>Bilateral</b>
<b>Macrostomía</b>			
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Uvula bífida</b>			
<b>Microglosia</b> <b>Macroglosia</b>			
<b>Hoyuelos en labio:</b> Número Labio Superior Labio Inferior			
<b>Micrognatia</b>			
<b>Hoyuelo en mentón</b>			
<b>labio y paladar hendido</b> <b>completo</b>			
<b>Labio y/o paladar Hendido</b> <b>Incompleto</b>	<b>Derecho</b>	<b>Izquierdo</b>	<b>Bilateral</b>

<b>Hendidura labial</b>			
<b>Hendidura alveolar</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Hendidura palatina</b>			
<b>Hendidura paladar blando</b>			
<b>MALFORMACIONES DENTALES</b>			
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>Dientes</b>
<b>Tamaño:</b> Macrodoncia Microdoncia			
<b>Anomalías de Forma:</b> Fusión: Geminación:			
<b>Anomalías de número:</b> Agenesias Supernumerarios			
<b>Anomalías de estructura:</b> Hipoplasia del esmalte Hipocalcificación Hipomaduración			
<b>Tipo de dentición</b>	<b>Decidua__</b> <b>Mixta__</b> <b>Permanente_</b>		

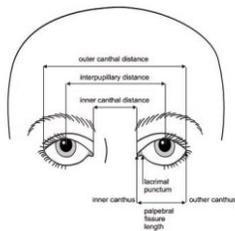
### ANEXO 3

## Instructivo para evaluar los indicadores cuantitativos y cualitativos de los individuos participantes del estudio

### INDICADORES CUANTITATIVOS:



- **Distancia intercantal externa (ex-ex):** Distancia que existe entre los cantos externos de los ojos a nivel de tejidos blandos (ex-ex).



- **Distancia intercantal interna (en-en):** distancia que existe entre los cantos internos de los ojos a nivel de tejidos blandos (en-en)
- **Distancia interpupilar (IP-IP) :** Distancia comprendida entre el punto medio de la pupila del ojo derecho y el punto medio de la pupila del ojo izquierdo. Valor de Norma 58- 68 mm

### INDICADORES CUALITATIVOS:

- **Anomalías en cara:**



**Facies triangulares:** Originadas por la desproporción entre el crecimiento normal de los huesos del cráneo y el crecimiento reducido de los de la cara.



**Facies aplanadas:** Se presenta por alteración en el crecimiento de los maxilares superiores dando la falsa impresión de prognatismo mandibular.



**Facies de aspecto inmaduro:** Presentan una apariencia más infantil de la que le correspondería a su edad cronológica.



**Asimetría facial:** Puede producirse por anomalías estructurales (asimetría facial estructural) o por debilidad unilateral, o asimétrica, de los músculos de la cara (asimetría facial funcional).



**Cara ancha:** anchura bicigomática (cara superior) y bigonial (cara inferior) mayor de 2 SD por encima de la media. Un aparente aumento en la anchura de la cara.



**Facies alargadas:** la altura facial (longitud) es más de 2 SD por encima del promedio. Hay un aumento aparente en la altura (longitud) de la cara.



**Cara redonda:** la apariencia facial es más circular que lo usual, vista desde al frente.

- **Anomalías en frente**



**Frente ancha:** el ancho de la frente o la distancia entre fronto-temporales es mayor a 2 SD por encima del promedio. Aparentemente hay un aumento en la distancia entre los dos lados de la frente.



**Frente estrecha:** el ancho de la frente o distancia entre fronto-temporales es mayor de 2 SD por debajo del promedio. Hay un aparente estrechamiento en la región inter-temporal.



**Frente prominente:** la prominencia hacia adelante de toda la frente, se hace por la protrusión de los huesos frontales.



**Depresión metópica:** surco lineal vertical en la línea media de la frente, que se extiende desde la línea del cabello a la glabella.



**Cresta metópica, prominente:** cresta ósea vertical, posicionada en la línea media de la frente.

- **Anomalías en ojos:**



**Hipertelorismo:** Es un aumento de la distancia de las paredes internas de la órbita, que en el adulto normal corresponde a 23-28 mm de distancia interorbitaria y de 30-35 mm de distancia intercantal interna.



**Hipotelorismo:** Corresponde a un acercamiento excesivo de los ojos con una menor distancia entre ambas orbitas.



**Telecanto:** Se produce por desplazamiento lateral de los cantos internos de ambos ojos, cuyas órbitas y globos oculares están normalmente situados. La ausencia o disminución de esclera del lado medial a los iris permite distinguirlo del hipertelorismo ocular verdadero.



**Ectropión:** cuando el borde de uno de los párpados (más frecuentemente el párpado inferior) se pliega o se tuerce en dirección opuesta a la superficie del ojo.



**Coloboma ocular:** Es un defecto congénito, presente desde el nacimiento, en el iris del ojo que se describe como un orificio, fisura o hendidura.



**Blefarofimosis:** Corresponde a la insuficiencia de longitud de la hendidura palpebral



**Ptosis palpebral:** Descenso palpebral superior debido a alteración en el crecimiento del músculo elevador.



**Pliegues epicantales:** Pliegues cutáneos verticales u oblicuos se extienden a cada lado del puente de la nariz desde la ceja o la región palpebral, cubriendo el canto interno del ojo.



**Exosftalmos:** es la propulsión notable del globo ocular de la cavidad orbitaria que lo contiene.



**Horizontalización o caída de pestañas.**

- **Anomalías en nariz:**



**Displasia frontonasal:** se produce por un desarrollo o migración excesivos, de tejido por encima de las mejillas. Estos pacientes tienen un puente nasal muy ancho y un importante hipertelorismo ocular.



**Desviación del tabique y punta nasal no asociado a trauma.**



**Asimetría de narinas**

- Anomalías en orejas:



**Oreja de forma triangular**



**Borramiento**



**Sobreplegamiento**



**Implantación baja de las orejas** El nivel de inserción normal se presenta cuando la entrada del conducto auditivo está a la altura de ángulo del ojo.



**Microtia I:** Se reconocen todas las partes



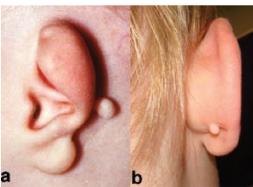
**Microtia II:** presencia de algunos, pero no todas, las partes del oído normal



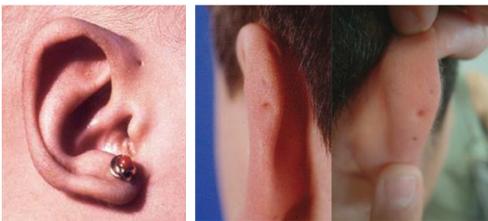
**Microtia III:** presencia de algunas estructuras auriculares, pero ninguno de estas estructuras se ajustan a los componentes reconocidos del oído



**Microtia IV:** ausencia



**Apéndices preauriculares:** Son anomalías congénitas del pabellón auricular que se presentan como formaciones de piel uni o bilateral, que se localizan en la parte anterior de la oreja.



**Hoyuelos preauriculares:** Son pequeñas fositas en la piel en frente de la parte externa del oído.

- **Anomalías en boca:**



**Macrostomia:** Tamaño excesivo de la amplitud de la boca.



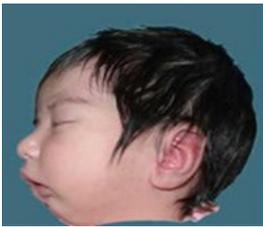
**Uvula bífida:** Malformación de la úvula considerada como una forma incompleta de paladar hendido



**Micro o Macroglosia:** Hipertrofia, aumento o reducción del volumen de la lengua



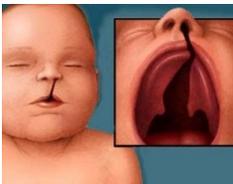
**Hoyuelos en labio:** Formación de fositas debido a fistulas de las glándulas salivares accesorias.



**Micrognatia:** Reducción marcada en el tamaño mandibular



**Hoyuelo en el mentón:** una persistente depresión en la línea media de la piel sobre una almohadilla de grasa del mentón.



**Labio y paladar hendido completo** Es una alteración en el cierre medial de ambas prominencias palatinas que da lugar a una comunicación entre la boca y la cavidad nasal superior y que puede o no estar asociada con hendidura labial.



**Labio y/o paladar Hendido Incompleto**



**Hendidura labial**



**Hendidura alveolar**



**Hendidura palatina**



**Hendidura paladar blando**

## 9. Anomalías dentales



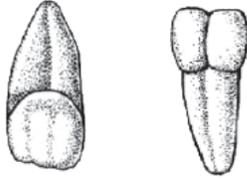
**Macrodoncia:** dientes más grandes de lo normal



**Microdoncia:** uno o varios dientes son más pequeños de lo normal



**Fusión:** Unión de 2 piezas dentarias que pueden tener una cámara pulpar única o dos cámaras independientes, estas están unidas a través de la dentina.



**Geminación:** Esta alteración dentaria se refiere a la división de un gérmen dentario durante su desarrollo, en la cual se forman dos dientes similares (o mellizos).



**Agnesias:** Es la ausencia de una pieza dentaria



**Supernumerarios:** Son aquellos dientes que exceden el número normal de dientes en boca: más de 20 dientes en la dentición primaria y más de 32 dientes en la dentición permanente.



**Hipoplasia del esmalte:** defecto del desarrollo de los tejidos duros del diente. Se caracteriza por depresiones en la superficie del diente, que pueden aparecer en forma puntual (limitada a un solo diente) o afectar a todos los dientes en su conjunto.



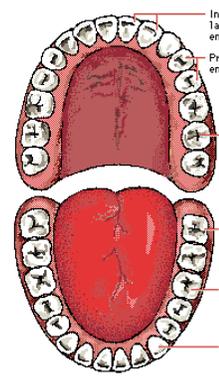
**Hipocalcificación:** Es un defecto cualitativo del esmalte producido en la etapa de calcificación del mismo. Se encuentra alterada la calcificación del esmalte sin estar alterada la cantidad del mismo.



**Hipomaduración:** la matriz de esmalte se deposita en forma normal pero falla la maduración de la estructura de los cristales del esmalte, y en general los dientes tienen formas normales pero un color amarillento café y de consistencia más blanda que lo normal por lo cual puede desprenderse.



## Tipos de dentición:



**Decidua:** es el primer juego de dientes que aparecen durante la ontogenia de humanos

**Mixta:** Es una etapa muy larga que abarca desde los 6 hasta los 12 años y basada en el recambio dental (exfoliación de la dentadura temporal y erupción de la definitiva). Es un periodo de transición y coincidencia de dientes temporales y definitivos en boca.

**Permanente:** los dientes que se forman después de la dentición decidua, mucho más fuertes y grandes que estos y que conformarán el sistema dental durante toda la vida.

## Anexo 4

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PADRES DE INDIVIDUOS LPH

#### **Caracterización de las anomalías menores y el fenotipo facial en padres individuos con LPH y sus controles en Cartagena Colombia.**

Universidad el Bosque, Grupo UMINC, Universidad de Cartagena, Grupo GISPOUC, Línea de Investigación labio y paladar hendido Investigador: Adolfo Paternina, Directora: Dra. Lina Escobar Márquez, Codirector: Dr. Farith González Martínez

Se realizará este estudio en individuos con labio y paladar hendido, el cual consiste en una primera etapa en observar anomalías menores asociadas con labio y paladar hendido, en una segunda etapa se realizará toma de fotografías de frente y perfil sobre las cuales se colocarán puntos y se realizaran mediciones a través de un software que permitirá detectar la presencia o no cambios en el fenotipo facial. El propósito de esta investigación es Determinar la presencia de anomalías menores y el fenotipo facial en individuos colombianos que presentan labio y/o paladar hendido, sus padres e individuos controles en la región caribe colombiana y de esta manera profundizar en esta línea de investigación y mejorar la calidad de vida de los niños.

Si usted decide y acepta que su hijo haga parte de esta investigación debe comprometerse a cumplir con la cita que le soliciten al niño para realizar los procedimientos. Después de terminar la investigación usted tiene derecho a saber los resultados de la misma. El paciente se citará una sola vez, de igual forma al aceptar los términos debe firmar este documento al finalizar su lectura.

Si en algún momento de la investigación usted decide retirar a su hijo, puede hacerlo con toda libertad sin necesidad de dar ningún argumento, así mismo se le aclara que su decisión de no participar o de retirarse, no traerá consecuencias en cuanto a la atención que está recibiendo su hijo.

El paciente solo debe acatar las órdenes que le pida la persona que está realizando las mediciones y la toma de fotografías.

Se mantendrá la privacidad de los pacientes que participen en esta investigación, se asignaran códigos a cada uno y no se manejaran con sus nombres, esa base de datos solo hará parte del grupo de investigación.

Esta investigación no tendrá ningún costo para usted, así mismo no recibirá ningún beneficio económico por participar en ella.

Tiene derecho a realizar todo tipo de preguntas en este momento y en cualquier etapa de la investigación para garantizar su tranquilidad y la de su hijo, también al finalizar la investigación podrá saber los resultados y los beneficios que traerá para la comunidad.

El tiempo estimado para realizar esta investigación es de 12 meses, por lo tanto sus resultados usted podrá conocerlos dentro de 13 - 15 meses en cuanto la investigación finalice y sus datos sean analizados. Estos resultados serán enviados a su correo electrónico o en medio físico, como sea su preferencia

He sido invitado (a) a participar en el estudio: **Caracterización de las anomalías menores y el fenotipo facial en individuos con LPH y sus padres en Cartagena Colombia.**

Entiendo que mi participación consistirá en autorizar la participación de mi hijo en esta investigación. He leído y entendido este documento de Consentimiento Informado o el mismo me ha sido leído y explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre la participación de mi hijo, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de Consentimiento Informado recibiré una copia del mismo.

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar:

Dr Adolfo Paternina Hernandez. Teléfono 3137448597. [adojopaher@unbosque.edu.co](mailto:adojopaher@unbosque.edu.co)

Dra Lina Escobar Márquez. Teléfono 3015504908. [linaescobar10@gmail.com](mailto:linaescobar10@gmail.com)

Dr. Farith González Martínez. Teléfono 3013680355, [fgonzalezm1@unicartagena.edu.co](mailto:fgonzalezm1@unicartagena.edu.co).

He sido invitado(a) a participar en el estudio\_\_\_\_\_.

Entiendo que mi participación consistirá en \_\_\_\_\_.

Autorizo el uso y la divulgación de mi información y las fotografías a las entidades mencionadas en este Consentimiento Informado para los propósitos descritos anteriormente.

Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho de terminar mi participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de Consentimiento Informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Para constancia, firmo a los \_\_\_\_ (día) de \_\_\_\_ (mes) de \_\_\_\_ (año)

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Tutor legal del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Tutor legal

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo (I)

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo (I)

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo (II)

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo (II)

## Anexo 5

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INDIVIDUOS CONTROLES

#### **Caracterización de las anomalías menores y el fenotipo facial en individuos con LPH y sus padres en Cartagena Colombia.**

Universidad el Bosque, Grupo UMINC, Universidad de Cartagena, Grupo GISPOUC, Línea de Investigación labio y paladar hendido Investigador: Adolfo Paternina, Directora: Dra. Lina Escobar Márquez, Codirector: Dr. Farith González Martínez

Se realizará este estudio en individuos con labio y paladar hendido, el cual consiste en una primera etapa en observar anomalías menores asociadas con labio y paladar hendido, en una segunda etapa se realizará toma de fotografías de frente y perfil sobre las cuales se colocaran puntos y se realizaran mediciones a través de un software que permitirá detectar la presencia o no de cambios en el fenotipo facial. El propósito de esta investigación es Determinar la presencia de anomalías menores y el fenotipo facial en individuos colombianos que presentan labio y/o paladar hendido, sus padres e individuos controles en la región caribe colombiana y de esta manera profundizar en esta línea de investigación y mejorar la calidad de vida de los niños.

Usted pertenece al grupo de individuos controles que no tiene relación con los individuos con Labio y Paladar Hendido (LPH), con sus padres y no presenta antecedentes familiares de Labio y Paladar Hendido. Si decide hacer parte de esta investigación debe comprometerse a cumplir con la cita que le soliciten para realizar los procedimientos. Después de terminar la investigación usted tiene derecho a saber los resultados de la misma. Se citará una sola vez, al aceptar los términos debe firmar este documento al finalizar su lectura.

Si en algún momento de la investigación usted decide retirarse, puede hacerlo con toda libertad sin necesidad de dar ningún argumento.

Usted solo debe seguir las orientaciones que le pida la persona que está realizando las mediciones y la toma de fotografías.

Se mantendrá la privacidad de los pacientes que participen en esta investigación, se asignaran códigos a cada uno y no se manejaran con sus nombres, esa base de datos solo hará parte del grupo de investigación.

Esta investigación no tendrá ningún costo para usted, así mismo no recibirá ningún beneficio económico por participar en ella.

Tiene derecho a realizar todo tipo de preguntas en este momento y en cualquier etapa de la investigación para garantizar su tranquilidad, también al finalizar la investigación podrá saber los resultados y los beneficios que traerá para la comunidad.

El tiempo estimado para realizar esta investigación es de 12 meses, por lo tanto sus resultados usted podrá conocerlos dentro de 13 - 15 meses en cuanto la investigación finalice y sus datos sean analizados. Estos resultados serán enviados a su correo electrónico o en medio físico, como sea su preferencia

He sido invitado (a) a participar en el estudio: **Caracterización de las anomalías menores y el fenotipo facial en individuos con LPH y sus padres en Cartagena Colombia.**

Entiendo que mi participación consistirá en pertenecer al grupo de individuos controles en esta investigación. He leído y entendido este documento de Consentimiento Informado o el mismo me ha sido leído y explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre mi participación, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de Consentimiento Informado recibiré una copia del mismo.

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar:

Dr Adolfo Paternina Hernandez. Teléfono 3137448597. [adojopaher@unbosque.edu.co](mailto:adojopaher@unbosque.edu.co)

Dra Lina Escobar Marquez. Telefono 3015504908. [linaescobar10@gmail.com](mailto:linaescobar10@gmail.com)

Dr. Farith González Martínez. Teléfono 3013680355, [fgonzalezm1@unicartagena.edu.co](mailto:fgonzalezm1@unicartagena.edu.co).

He sido invitado(a) a participar en el estudio \_\_\_\_\_.

Entiendo que mi participación consistirá en \_\_\_\_\_.

Autorizo el uso y la divulgación de mi información y las fotografías a las entidades mencionadas en este Consentimiento Informado para los propósitos descritos anteriormente.

Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho de terminar mi participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de Consentimiento Informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Para constancia, firmo a los \_\_\_\_ (día) de \_\_\_\_ (mes) de \_\_\_\_ (año)

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo (I)

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo (I)

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo (II)

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo (II)