

38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

JULIO NAZER H.¹, MARÍA CONSTANZA RAMÍREZ R.^a,
LUCÍA CIFUENTES O.²

Evolution of prevalence rates of orofacial clefts in a maternity of a Chilean clinical hospital

Background: Orofacial clefts are common and have a great medical and social importance. The Latin American Study of Congenital Malformations (ECLAMC), has maintained an epidemiological surveillance of congenital malformations since 1969, allowing the evaluation of trends in the prevalence of malformations. **Aim:** To evaluate the evolution curve of prevalence rates of orofacial clefts from 1971 to 2008. **Material and Methods:** All cases of orofacial clefts, occurring in newborns from the maternity of a university hospital from January 2000 to December 2008, were recorded as part of the ECLAMC. Historical information about the rates of the malformation between 1971 and 1999, was obtained from previous manuscripts of the authors. **Results:** In the study period, 15,635 children were born and 46 had cleft lip-palate (3‰). This rate is significantly higher than those observed previously, that fluctuated between 1.5 and 1.7‰. The prevalence rates of cleft lip remained stable from 1971 to 1999 and suffered a brisk and significant rise in the period 2000-2008. When the period is analyzed year by year, the increase in rates is observed in the last two years. The rates of cleft palate suffered a slight non significant rise until 2000. **Conclusions:** The increased rates of cleft lip palate observed in the last two years of the observation period may be a random result and should be monitored in the future. (Rev Med Chile 2010; 138: 567-572).

Key words: Cleft lip; Congenital Abnormalities; Genetics.

El ECLAMC, (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas), al igual que el *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICHDMS) incluyen en el diagnóstico "labio leporino", a la fisura del labio y a la fisura labio-palatina. Por otra parte, "paladar hendido" corresponde a la fisura del paladar sin fisura del labio.

No se conoce completamente cual es su etiología. Según algunos autores, por ser una patología de la línea media, podría tener un origen parecido a los defectos de cierre del tubo neural,

meningocele, mielomeningocele, encefalocele, etc¹. Se ha sugerido que algunos factores ambientales como el tabaquismo², el alcoholismo materno, así como deficiencias nutricionales maternas³, especialmente vitamina B6 y folatos, podrían estar involucrados en la etiología de estas anomalías^{4,5}, hechos demostrados experimentalmente en ratas⁴. El déficit de ácido fólico podría ser un factor de riesgo⁶⁻⁸. Otros autores lo asocian a otros factores como factores ambientales, uso de anticonvulsivos, pesticidas, tabaco⁹⁻¹¹. Por último, también se le ha asociado a factores genéticos^{12,13}.

¹Neonatología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Instituto de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

^aAlumna de Medicina Universidad de Chile.

Recibido el 10 de julio de 2009, aceptado el 14 de abril de 2010.

Correspondencia a:
Dr. Julio Nazer H.
Santos Dumont 999.
Santiago de Chile.
Fono: 9788462.
E-mail:
jnazer@redclinicauchile.cl

Las frecuencias que se dan para estas patologías son variables, desde 1 en 500 nacimientos en poblaciones asiáticas, a 1 en 2.500 en africanos y 1 en 1.000 entre caucásicos, hispánicos y latinos¹⁴.

En Chile, los hospitales participantes del ECLAMC, en el período 1982-2001, entre 411.819 nacimientos daban una prevalencia de fisuras orales de 1,6 por mil. De ellos, 1,2 por mil fueron labio leporino (LL) con o sin fisura palatina y 0,5 por mil paladar hendido¹⁵.

Un hecho conocido es que LL es más frecuente en varones y PH en mujeres y se compromete más el lado izquierdo. El PH se observa con mayor frecuencia en formas sindrómicas y LL en patologías no sindrómicas¹⁶.

El término "no sindrómico" se refiere a individuos afectados que no presentan otras anomalías estructurales, ni corresponden a exposiciones maternas a teratógenos ambientales conocidos. Este grupo corresponde a 70% de los casos. El 30% restante están constituidos por anomalías cromosómicas y síndromes reconocibles producidos por teratógenos.

La mayoría de los casos son de etiología multifactorial, en la que intervienen factores ambientales y factores genéticos. La mitad son autónomo recesivos, 40% autosómico-dominantes y 10% ligados al sexo.

Objetivos

Estudiar la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de labio leporino y paladar hendido a lo largo del tiempo, desde 1971 hasta 2008.

Comparar las prevalencias al nacimiento de las fisuras orales durante varios períodos desde enero de 1971 a diciembre del 2008 en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH). Determinar la influencia que pudo tener la implementación de la harina con ácido fólico sobre dichas frecuencias.

Se estudiará algunos antecedentes demográficos de estos niños, como peso de nacimiento, edad gestacional, catalogación, edad materna, ubicación de la fisura, malformaciones asociadas y se las comparará con los recién nacidos controles.

Pacientes y Método

La Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) es miembro del

ECLAMC desde 1969 y lleva un registro de todos los recién nacidos (RN), vivos y mortinatos, que presentan una o más anomalías congénitas. Se toma como control sano al RN del mismo sexo, sin malformaciones que nace a continuación del recién nacido malformado.

Estudio caso-control en el que se incluyeron todos los nacimientos ocurridos en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2001 y el 31 de Diciembre de 2008. Ya hemos publicado las frecuencias obtenidas en períodos anteriores en la maternidad del HCUCH^{17,18}.

Estadística: Prueba de chi cuadrado para comparar prevalencias entre los distintos períodos analizados y para contrastar las variables cualitativas, en tanto que los promedios de las variables cuantitativas (peso de nacimiento, edad materna, edad gestacional) se compararon con prueba t de Student entre casos y controles.

Resultados

En el período en estudio, 2000-2008, ocurrieron 15.635 nacimientos, de los que 15.506 fueron NV y 129 mortinatos (NM), por lo que mortalidad fue de 0,8%. En el total de nacimientos se encontró 1.376 RN portadores de una o más malformaciones congénitas, lo que representa una prevalencia al nacimiento de 8,9%; 1.342 eran NV (8,6%) y 34 NM (26,4% 34/129).

En esta muestra había 46 RN (24 varones (52,2%) y 20 mujeres (43,5%) y 2 con sexo ambiguo (2,3%) que presentaban fisura oral, lo que da una frecuencia de 3,0‰. Treinta y cinco (2,3‰) con labio leporino y 11 (0,7‰) con paladar hendido. Esto constituye un aumento significativo de la prevalencia al nacimiento observada anteriormente ($p = 0,00087$).

La ubicación de la fisura, a izquierda, derecha, bilateral o central, no tuvo diferencias importantes, ya que se distribuyeron en 11 casos en el lado izquierdo, 11 a derecha, 11 bilateral y 13 centrales, siendo la central más frecuente en las formas sindrómicas. Cuarenta (87%) eran NV y 6 (13%) NM. Veinte (43,5%) eran formas aisladas y 26 asociadas (56,5%).

Otras malformaciones asociadas se presentan en la Tabla 1.

Catorce niños fueron PEG (30,4%), 26 (56,5%) fueron AEG y 6 (13%) eran GEG, distribución diferente a la que se observa en RN sanos (10%, 80% y 10% respectivamente).

El promedio de peso de nacimiento fue de 2.674,67 gramos, con un rango de 345 g (PEG de 24 semanas nacido vivo) y 4.930 g, promedio

significativamente inferior al de recién nacidos controles (3.321, $p < 0,0001$).

El promedio de edad gestacional fue de 35,89 semanas, con un rango de 24 y 40 semanas.

El promedio de edad materna fue de 31,39 años, con un rango de 16 y 42 años, promedio superior al encontrado en recién nacidos controles (29,4 años, $p < 0,032$).

En 18 pacientes (39,1%), había antecedentes de otro malformado en la familia, de los cuales 5 casos (10,9%), había un familiar con fisura labio-palatina, lo que está sugiriendo que hay algún factor genético comprometido.

Al estudiar la evolución en el tiempo de estas tasas (Tabla 2 y Figura 1), podemos observar que el aumento de ellas en el período 1971 hasta 2008 es diferente en LL y PH. En efecto, las tasas de LL se mantienen prácticamente estables en el tiempo hasta 1999. Sin embargo, en el período 2000-2008 presentan un aumento brusco y significativo ($p = 0,00087$) respecto a los períodos anteriores, debido particularmente al aumento de la tasa en este último período, no así PH cuya

Tabla 1. Malformaciones asociadas con LL y PH

Diagnósticos	n de casos
SNC	7
MF Esqueléticas	6
Trisomía 13	4
Trisomía 18	3
Trisomía 21	1
Cardíacas	4
Renales	3
Otras	7

Tabla 2. Evolución de la prevalencia de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1971- 2008. Tasas por mil

Diagnóstico	Períodos					
	1971-1977	1972-1984	1982-1988	1989-1994	1995-1999	2000-2008
	Tasas					
Labio leporino	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	2,3
Paladar hendido	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5	0,7
Total	1,5	1,6	1,7	1,6	1,7	3,0

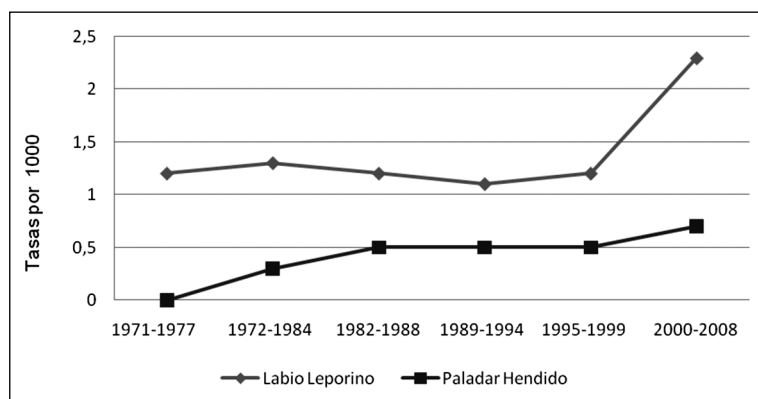
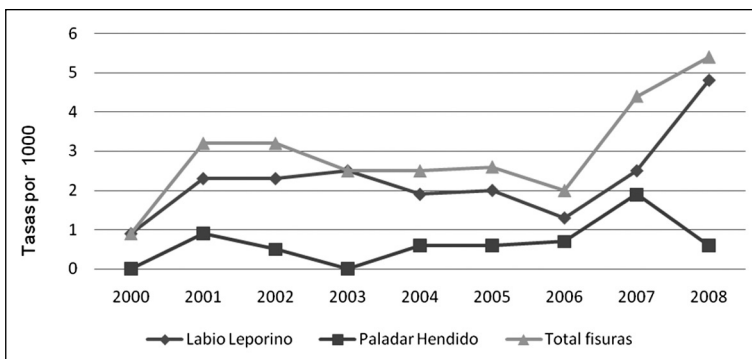


Figura 1. Evolución de la prevalencia de labio leporino y paladar hendido.

Tabla 3. Evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de labio leporino, paladar hendido y total de fisuras labio palatinas. Período 2000–2008

Diagnóstico	Tasas por 1.000									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Labio leporino	0,9	2,3	2,7	2,5	1,9	2,0	1,3	2,5	4,8	
Paladar hendido	0,0	0,9	0,5	0,0	0,6	0,6	0,7	1,9	0,6	
Total fisuras	0,9	3,2	3,2	2,5	2,5	2,6	2,0	4,4	5,4	

**Figura 2.** Evolución de la prevalencia de labio leporino, paladar hendido y total de fisuras labio palatinas.

alza ha sido leve, pero sostenida, incrementándose desde 1971 (0,3‰) hasta 1999 (0,5‰) y 0,7% el último período 2001-2008. Las tasas de fisura palatina no difieren significativamente entre los períodos analizados ($p = 0,11$)

Para tratar de encontrar la causa de este incremento de la tasa de labio leporino construimos una tabla con las tasas de LL, PH y total de las fisuras labio-palatinas desde el año 2000 al 2008 (Tabla 3 y Figura 2). Se puede observar que el aumento de LL ocurre a partir del año 2001, pero este incremento se acentúa en forma más rápida en los dos últimos años.

Discusión

Las tasas de fisuras labio palatinas son significativamente diferentes entre los períodos analizados ($p = 0,0087$) debido particularmente al aumento de la tasa de labio leporino en el período 2001-2008 comparativamente con todos los anteriores. Sin embargo, el incremento más notorio se produce en los dos últimos años. Paladar hendido por

el contrario mantiene sus tasas en forma estable, salvo un aumento transitorio en el año 2007.

¿Como explicar este fenómeno? ¿Qué ocurrió desde el año 2001 que hizo variar las tasas de LL que se habían mantenido estables, y no así las de PH que tenían un aumento sostenido desde 1971?.

El hecho más significativo que ocurrió ese año fue la fortificación de la harina con ácido fólico con el objetivo de disminuir la incidencia de defectos de cierre del tubo neural, hecho que fue confirmado con una disminución significativa de incidencia de espina bífida en cerca de 60%¹⁷⁻¹⁹. Se pensó que otras patologías también pudieran beneficiarse con esta medida, entre ellas labio leporino. Shaw²⁶ comunica una reducción del riesgo entre 24 y 50% para los hijos de mujeres que habían recibido multivitamínicos, que contenían ácido fólico, periconcepcionalmente. Padmaja²¹ encontró 48% de disminución del riesgo para labio leporino con o sin paladar hendido en los hijos de mujeres que usaron multivitamínicos en el período periconcepcional. El ECLAMC en estudios preliminares no logró demostrarlo²⁰. En estudios nuestros tampoco lo demostramos^{21,22}.

Labio leporino permaneció estable. Sin embargo, PH aumentó en forma significativa ($p < 0,05$) al igual que otras malformaciones como atresia de duodeno, hidro y microcefalia, hidronefrosis, riñón poliúístico, síndrome de Down, que podrían tener otras explicaciones, como mejor diagnóstico por ecografías y derivación al hospital para ser atendido en mejores condiciones. Síndrome de Down es una patología que ha venido aumentando su prevalencia al nacimiento desde hace algún tiempo²¹⁻²³.

La mayoría de la literatura consultada nos muestra que habría evidencias que sugieren que la administración de ácido fólico ayudaría en la prevención de fisuras orales^{5-9,19,21,22,24}. Por el contrario, encontramos escasa evidencia que nos muestre un aumento de las tasas provocadas por la administración de ácido fólico. Nuestros resultados no son concluyentes en este aspecto, ya que LL c/s PH sólo modifican su frecuencia después de 6 años de iniciada la fortificación de la harina con ácido fólico. El aumento brusco y significativo de los últimos dos años debe tener un origen diferente, que desconocemos.

Por tratarse de un importante problema de salud pública que repercute en lo económico, social y familiar, seguiremos vigilando el comportamiento de las tasas de fisuras orales en nuestro hospital por un tiempo más, para poder afirmar o descartar la influencia del ácido fólico como causa de sus variaciones.

Referencias

1. Czeizel AE, Timar L, Sankoz A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999; 104: e66.
2. Lammer E, Shaw GM, Iovannisei D, Van Waes J, Finnell RH. Maternal smoking and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2004; 15: 150-6.
3. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006; 17: 285-91.
4. Shaw GM, Lamer E, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet* 1995; 346: 393-6.
5. Warkany J, Nelson RC, Schrahenberg E. Congenital malformation induced in rats by maternal nutritional deficiency. *Am J Dis Child* 1943; 65: 882-94.
6. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Cole D. Association between folic acid fortification and congenital orofacial clefts. *J Pediatr* 2003; 143: 805-7.
7. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of preconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1229-34.
8. Rouget F, Monfort C, Bahuau M. Periconceptional folates and the prevention of oral clefts: role of dietary intakes in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005; 53: 351-60.
9. Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999; 10: 60-6.
10. Rull R, Ritz b, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiology* 2006; 163: 743-53.
11. Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N, et al. Nonsyndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender, maternal history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 91-4.
12. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 2000; 15: 242-9.
13. Padmanabham R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006; 46: 55-67.
14. Zhu J, Ren A, Zhu H, Li S, Finnell RH, Li Z. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 551-7.
15. Nazer J. Fisuras orales. En Hübner, Ramírez, Nazer J. *Malformaciones congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal*. Ed. Universitaria. 2005; 91-5.
16. Nazer J, Cifuentes L, Meza M. Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes del ECLAMC. Comparación de tres períodos. *Rev Med Chile* 1997; 125: 993-1001.
17. Nazer J, Aravena T, Cifuentes L. Malformaciones congénitas. Un problema emergente. Período 1995-99. *Rev Med Chile* 2001; 895-904.
18. Nazer J, Hübner ME, Catalán J, Cifuentes L. Incidencia de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en las maternidades chilenas participantes del ECLAMC. Período 1991-1999. *Rev Med Chile* 2001; 285-93.
19. Padmaja RM, Watkins M, Moore C, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial cleft in offspring. *Teratology* 2001; 63: 79-86.
20. Castilla EE, Orioli IM, López-Camelo J, Graca Dutra M, Nazer J. Preliminary data on changes in neural tube

- prevalence rates alter folic acid fortification in South America. *Am J of Medical Genetics* 2003; 123A: 123-8.
21. López-Camelo J, Orioli M, Graca Dutra M, Nazer J, Rivera N, Ojeda ME. Reduction of birth prevalence rates of neural Tube defects alter folic acid fortification in Chile. *Am J of Medical Genetics* 2005; 135A: 120-5.
 22. Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, Juárez ME, Cid MP, Godoy ML, et al. Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC. *Rev Med Chile* 2007; 135: 198-204.
 23. Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. Vigilancia epidemiológica del Síndrome de Down en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1972-2005. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1436-
 24. Chávez-Corral DV. Relation between levels of folic acid, vitamin B12 and homocysteine with neural tube defects and cleft lip". *Int J Morphol* 2008; 26 (4): 905-14.