

Algunos factores relacionados con la herencia en niños con fisuras labiopalatinas

Some factors related to heredity in children with cleft lip and palate

MSc. Carlos Evaristo Zamora Linares

Hospital Pediátrico Universitario "Hermanos Cordové" de Manzanillo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: describir y evaluar algunas características del factor hereditario en una población afectada por fisuras bucales.

Métodos: la investigación es descriptiva con fase analítica; y desde el enfoque cualitativo, emplea el estudio de campo y la etnografía. Entre 1986 y 2013, 142 niños con fisuras bucales se atendieron en el Hospital "Hermanos Cordové", de Manzanillo, Granma, Cuba. Había 45 con historia familiar de la malformación. Un conjunto de datos sobre variables seleccionadas, se recogieron mediante el examen clínico y la entrevista; la información fue confirmada presencialmente y por contrastación de testimonios, y se procesó según el resumen de frecuencias y datos de asociación. La hipótesis de independencia intervariables se estimó con el *test* de chi cuadrado, y la asociación, según la razón de posibilidades y sus intervalos de confianza fue del 95 %.

Resultados: hubo historia familiar en 31,7 % de los pacientes, con predominio de la progenie materna (58 %), el parentesco de segundo grado (50,9 %) y el sexo masculino (73,5 %).

Conclusiones: el antecedente familiar, ni la progenie afectada, parecieron influir en el tipo de fisura. El sexo masculino y las fisuras complejas se asociaron con mayor riesgo de recurrencia.

Palabras clave: fisuras de labio y paladar, malformación, herencia, recurrencia, niños.

ABSTRACT

Objective: to describe and to evaluate some characteristics of the hereditary factor in a population with cleft lip and palate.

Methods: descriptive and analytical research that uses the field study and ethnography. From 1986 to 2013, one hundred and forty two children with cleft lip and palate were attended to in "Hermanos Cordove" hospital in Manzanillo, Gramma province, Cuba. Forty five of them had family histories of malformations. A set of data on the selected variables was collected through the clinical exam and the interview, the information was physically confirmed and through testimony comparisons, and then processed by means of frequency summary and association data. The inter-variant independence hypothesis was estimated using the Chi-square test whereas the association according to the ratio rate and its confidence intervals was 95 %.

Results: in the study, 31.7 % of patients had a family history in which the maternal progeny (58 %), the second kindship (50.9 %) and the male patients (73.5 %) were predominant.

Conclusions: neither the family history nor the affected progeny seem to have influence over the type of cleft lip. Male sex and complex fissures were related to higher risk of relapse.

Keywords: cleft lip and palate, malformation, heredity, relapse, children.

INTRODUCCIÓN

Las fisuras del labio y del paladar (FLP) se encuentran entre las 10 malformaciones congénitas más frecuentes que afectan al ser humano, razón por la cual, desde el año 1954, la OMS declaró a este defecto congénito como un problema de salud. Su incidencia es variable según los distintos informes, y en las estadísticas mundiales las tasas promedio se ubican desde 1 hasta 3 por 1 000 nacimientos.¹⁻³

Entre el 70 y el 90 % de estas anomalías representan formas no sindrómicas de etiología multifactorial, en la cual la herencia puede estar presente desde 25 hasta un 50 % de los casos.⁴ En tal sentido, uno de los rasgos más sobresalientes de la enfermedad, es el riesgo elevado de recurrencia familiar, cuestión que para algunos⁵ ocupa el primer lugar entre todos los defectos congénitos que aquejan al ser humano. Se ha planteado que esta condición peculiar está relacionada estrechamente con el grado de parentesco, la severidad del defecto, y el número de individuos afectados en la familia.⁶

El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento de algunas variables relacionadas con el factor hereditario, entre ellas, el riesgo de recurrencia, en un grupo de pacientes afectados por FLP.

MÉTODOS

Durante los años 1986 a 2013, 142 niños con fisuras no sindrómicas del labio y del paladar, fueron atendidos en el Hospital Pediátrico Provincial "Hermanos Cordové" (HPHC) de Manzanillo, provincia Granma, Cuba. Un conjunto de datos clínicos y epidemiológicos relativos a estos pacientes, ha sido registrado históricamente como parte de un proyecto general para varias líneas de investigación. La información se recogió de forma longitudinal y prospectiva, mediante el examen físico del paciente y la entrevista practicada a la madre y/o el padre. A los padres de aquellos niños en los cuales se declaró el antecedente familiar de la malformación, se les inquirió sobre la existencia de otros familiares afectados.

Para evitar ambigüedad, se denominó pacientes a los 142 niños con FLP registrados en el HPHC; y familiar afectado, a los familiares de los cuales se notificó el defecto. Los testimonios sobre historia familiar del defecto fueron cuidadosamente juzgados y, siempre que fue posible, se confirmaron presencialmente con los familiares afectados, o se contrastaron con la declaración formulada por otros miembros cercanos de la familia. De esta manera se determinó el comportamiento de las variables siguientes: progenie afectada, grado de parentesco del paciente con el(los) familiar(es) afectado(s), sexo, color de la piel y tipo de fisura. Para la variable *grado de parentesco* se establecieron las categorías siguientes: primer grado (padres y hermanos), segundo grado (bisabuelos, abuelos, medios hermanos y tíos), tercer grado (primos, tíos segundos y otros consanguíneos). En el caso de la variable *tipo de fisura* se consideraron sus categorías generales: fisura labial aislada (FL), fisura palatina aislada (FP) y fisura labiopalatina (FL-FP).

El método de recolección de la información utilizado pudo generar cierto subregistro, si hubiese existido algún sujeto con un tipo de fisura no detectado por los otros familiares (fisura palatina submucosa o úvula bífida), aunque este error sería mínimo, dada la baja frecuencia que estas formas del defecto tienen dentro de las categorías generales de FLP. Este posible sesgo de notificación también pudo ocurrir en genealogías muy extensas o de escaso nivel cultural, por desconocimiento de la existencia de familiares afectados, con quienes no se tenían lazos afectivos.

La información se procesó sobre la base del estudio resumido de las frecuencias absolutas y relativas, a partir de las cuales se establecieron datos de asociación intervariables. Para el análisis de los datos se evaluó la hipótesis de independencia entre frecuencias mediante el *test* de chi cuadrado, y se estimó el riesgo (RP= razón de posibilidades) de recurrencia para algunas de las variables incluidas. Se utilizó un nivel de confianza para error tipo I $\alpha= 0,05$. La significación de la RP se condicionó a que el límite inferior de su intervalo de confianza del 95 % tuviera un valor mayor que 1.

RESULTADOS

- Las características sociodemográficas de los pacientes que sirvieron de base para el estudio, se describen en la [tabla 1](#). Hubo un amplio predominio del sexo masculino (n= 103, 72,5 %) y de los pacientes de piel mestiza (62,7 %). Solo un grupo minoritario (12,7 %) perteneció a los sujetos con color negro de la piel.
- En 45 de los pacientes (31,7 %) se declaró historia familiar de fisuras bucales ([tabla 2](#)). La mayor proporción de tal antecedente se encontró en las formas más graves de la malformación (FL-FP), categoría que resultó dominante con 79 casos, y en cuyo 38 % se reconoció la existencia de familiares afectados.

La distribución de frecuencias en la relación intervariables historia familiar y tipo de fisura, no mostró diferencias significativas ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,142$).

Tabla 1. Distribución porcentual de los pacientes según sexo y color de la piel

Sexo	Blanca		Negra		Mestiza		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	24	23,3	16	15,5	63	61,2	103	100,0
Femenino	11	28,2	2	5,2	26	66,6	39	100,0
Total	35	24,6	18	12,7	89	62,7	142	100,0

Tabla 2. Distribución porcentual de los pacientes según tipo de fisura e historia familiar de la malformación

Historia familiar de fisuras	Tipo de fisura							
	Labial		Palatina		Labiopalatina		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	12	26,7	3	16,7	30	38,0	45	31,7
No	33	73,3	15	83,3	49	62,0	97	68,3
Total	45	100,0	18	100,0	79	100,0	142	100,0

$\chi^2 = 3,9$, grados de libertad (gl) = 2, $p = 0,142$.

Entre los pacientes que tenían antecedente familiar de la enfermedad, se encontró un predominio de la progenie materna (tabla 3), que acumuló casi el 58 % total. Esta mayoría se observó en las FL y en las FL-FP, más manifiesta en las últimas, en contraste con las FP aisladas, que tuvieron franca preponderancia (80 %) en la progenie paterna. Las diferencias encontradas en estos datos de asociación intervariables no resultaron significativas ($\chi^2 = 3,6$, $p = 0,165$).

En la tabla 4 se describe el sexo y el grado de parentesco con los pacientes, de los familiares afectados por el defecto. Hubo superioridad de los familiares de segundo grado (50,9 %), seguidos de los de primer grado (28,8 %). En cuanto al sexo, hubo un dominio del masculino (73,5 %), ventaja perceptible en las 3 categorías del grado de parentesco.

Tabla 3. Distribución de los pacientes con historia familiar de la malformación según tipo de fisura y progenie afectada

Progenie afectada	Tipo de fisura							
	Labial		Palatina		Labiopalatina		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Materna	8	57,1	1	20,0	17	65,4	26	57,8
Paterna	6	42,9	4	80,0	9	34,6	19	42,2
Total	14	100,0	5	100,0	26	100,0	45	100,0

$\chi^2 = 3,6$, gl = 2, $p = 0,165$.

Tabla 4. Distribución de los familiares afectados según el sexo y el grado de parentesco con el paciente

Grado de parentesco	Sexo		Total	
	Masculino	Femenino	No.	%
Primer grado	11	3	14	28,8
Segundo grado	19	6	25	50,9
Tercer grado	6	4	10	20,3
Total No. (%)	36 (73,5)	13 (26,5)	49	100,0

El riesgo de recurrencia de fisuras en los enfermos con historia familiar, fue mayor para los individuos del sexo masculino (RP= 1,31, IC 95 %: 0,69-2,49). En cuanto al tipo de fisura, esa cualidad correspondió a las FL-FP (RP= 1,51, IC 95 %: 0,85-2,68), seguidas de las FP aisladas (RP= 1,14; IC 95 %: 0,49-2,63). En ninguna de esas asociaciones, la magnitud del riesgo encontrada resultó significativa (tabla 5).

Tabla 5. Estimación del riesgo de recurrencia según el sexo y el tipo de fisura*

Sexo No.	Con historia familiar No.†	RPª	IC 95 % ^b	Tipo de fisura No.	Con historia familiar No.	RPª	IC 95 % ^b
Masculino 139	71	1,31	0,69-2,49	Labial 60	24	0,58	0,31-1,08
Femenino 52	23	0,76	0,4-1,44	Palatina 25	13	1,14	0,49-2,63
Total 191	94	-	-	Labiopalatina 106	57	1,51	0,85-2,68

* Cálculo realizado en base a 191 sujetos (142 pacientes y 49 familiares afectados),

† 94 sujetos con historia familiar (45 pacientes y 49 familiares afectados),

ª Razón de posibilidades, ^b Intervalo de confianza del 95 %.

DISCUSIÓN

En los pacientes que sirvieron de referencia para iniciar esta investigación, el comportamiento de las variables sociodemográficas se corresponde, de manera general, con los diversos reportes encontrados en el ámbito nacional e internacional.⁷⁻¹¹ La alta prevalencia de mestizaje en esta población se explica, por haberse realizado el estudio en una de las provincias cubanas con mayor proporción (54,3 %) de individuos cuyo color de la piel responde a esa característica.¹²

Las consideraciones respecto al papel que juega la herencia en la ocurrencia de FLP, son muy variables,¹³⁻¹⁵ cuestión que está condicionada por factores geográficos, económicos, sociodemográficos y culturales, entre otros. En ello pueden influir también los métodos y exactitud de los registros. *Donkar*¹⁴ estudió una serie de 70 niños con FLP, en la cual no encontró un solo caso con historia familiar de fisuras. Por su parte, *Sepúlveda*,¹³ en Chile, informa que el 26,7 % de los casos tenía algún familiar afectado. Otra investigación realizada en Etiopía,¹ obtuvo una proporción de casos con el antecedente del 4,8 %. El

31,7 % de pacientes con historia familiar, encontrado en este estudio, resulta mayor que lo informado por estos reportes; sin embargo, es un índice moderado, si se tiene en cuenta que las estadísticas globales reconocen que el factor hereditario está presente entre el 25 y el 50 % de los individuos que padecen esta anomalía.

Es un hecho evidente y generalmente aceptado, la mayor asociación del factor hereditario con las formas más severas de fisuras (FL-FP), mientras que las FP aisladas se relacionan más con factores de riesgo medioambientales.^{16,17} En cuanto a la progeñie más vinculada al factor hereditario, respecto a las fisuras bucales, muchos informes revelan un predominio de la línea materna, aunque otros^{18,19} plantean que el riesgo es similar para cualquiera de ellas. En tal sentido, las diferencias encontradas aquí no fueron significativas.

Cuando se revisan los factores involucrados en la ocurrencia de FLP, y a pesar de existir un consenso general al respecto, es imposible soslayar las diferencias, a veces acentuadas, contenidas en los diferentes informes. En esto intervienen factores que ya fueron mencionados y cuya influencia, en mayor o menor medida, ha podido demostrarse. Un papel fundamental corresponde a la influencia demostrada que tiene la interacción de los factores genéticos con el ambiente, y que determina el comportamiento inconstante del riesgo de recurrencia en relación con el sexo y el tipo de fisura. Respecto a estas variables, en esta investigación, la mayor proporción de enfermos con historia familiar, pertenecía a la categoría parentesco de segundo grado. Por su parte, el sexo femenino y la FL aislada, parecen haber sido factores de protección para el riesgo de recurrencia.

Hoy la ciencia se ha lanzado a la búsqueda de respuestas para muchas interrogantes sobre los genes y los mecanismos moleculares que subyacen en la patogenia de estos defectos congénitos. Las malformaciones congénitas, entre ellas las FLP, ocupan un lugar especial en esta mirada de los investigadores.^{20,21} Por el momento, el asesoramiento genético es la herramienta más efectiva con que cuenta la medicina contemporánea para tratar el problema. Los estudios de la herencia, particularmente sobre el riesgo de recurrencia, pueden brindar un apoyo valioso en este sentido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eshete M, Gravenm PE, Topstad T, Befikadu S. The incidence of cleft lip and palate in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2011; 49(1): 1-5.
2. Yuan Q, Blanton SH, Hecht JT. Genetic causes of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011; 70: 107-13.
3. Mossey P, Little J, Munger R, Dixon MJ, Shaw W. Cleft lip and palate. *The Lancet.* 2009; 374: 1773-85.
4. Sotomayor J, Gutarra LA. Factores de riesgo en el embarazo para la presencia de fisuras labio-máxilo-palatinas. *Odontol Sanmarquina.* 2004; 8(1): 17-24.
5. Campaña H, Pawluk M, López J. Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas en siete regiones geográficas de la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(5): 341-8.

6. Klotz CM, Wang X, Desensi R, Grups RE, Costello B, Marazita ML. Revisitig the recurrence risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2010;152(11):2697-702.
7. Torres A, Heredia J, López M, Santiesteban M. Incidencia de la fisura del labio y/o paladar en Holguín. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2007;11(1):36-9.
8. Cisneros G, Castellanos B, Romero L, Cisneros C. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con malformaciones labiopalatinas. *MEDISAN* [serie en Internet]. 2013 [citado 23 de septiembre de 2013];17(7). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000700002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Matos C, Borges T, Viera G. Fisuras labiopalatinas en el servicio de ortodoncia. *Rev Cubana Ortod*. 1999;14(1):13-7.
10. Pavri S, Forrest CR. Demographics of Orofacial Clefts in Canada from 2002 to 2008. *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48(5):561-8.
11. Martins F, Martínez M, Tavares K, Abadia Y, Coelho M, Fabio A. Cleft lip and palate in a Brazilian subpopulation. *J Int Oral Health*. 2013;5(4):15-20.
12. Oficina Nacional de Estadísticas. Censo de Población y Viviendas 2012. Informe nacional de indicadores seleccionados en Cuba, provincias y municipios [homepage en Internet]; 2012 [citado 24 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.one.cu>
13. Sepúlveda G, Palomino H, Cortés A. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo. Estudio en el hospital clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2008;30(1):17-25.
14. Donkor P. A prospective survey of patients with cleft lip and palate in Kumasi. *West Afr J Med*. 2007;26(1):14-6.
15. Padrón-García AL, Achirica M, Collado MA. Caracterización de una población pediátrica con labio y paladar hendidos. *Cir Cir*. 2006;74(3):59-66.
16. Yazdee AK, Saedi B, Sazegar AA, Mehdipour P. Epidemiological aspects of cleft lip and palate in Iran. *Acta Med Iran*. 2011;49(1):54-8.
17. Jahambin A, Kianifar H, Yaghoubi-AZ, Malekian A, Heikhaee B, Hasanzadeh N, et al. Had prevalence of cleft lip and palate differed during the Iran-Irak war? *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):826-9.
18. Wehby G, Goco N, Moretti D, Felix T, Richieri A, Padovani C. Oral cleft prevention program (OCPP). *BMC Pediatric*. 2012;12:184-8.
19. Shi M, Murray J, Marazita ML, Munger R, Ruczinski I, Hetmanski JB. Genome wide study of maternal and parent-of-origin effects on the etiology of orofacial clefts. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):784-94.

20. Hu Y, Chen E, Mu Y, Li J, Chen R. BHMT gene polymorphisms as risk factors for cleft lip and cleft palate in a Chinese population. *Biomed Environ Sci.* 2011;24(2):89-93.

21. Martinelli M, Masiero E, Carinci F, Morsello PG, Pezzetti F, Scapoli L. New evidence for the role of cystathionine beta-synthase in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(3):193-7.

Recibido: 4 de febrero de 2014.

Aprobado: 14 de junio de 2014.

MSc. *Carlos Evaristo Zamora Linares*. Hospital Provincial Pediátrico Docente "Hermanos Cordové". Avenida 2da. Caymari y calle 2, reparto Caymari, municipio Manzanillo. Granma, Cuba. Correo electrónico: caza@grannet.grm.sld.cu