

UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
FACULTAD DE CIENCIAS

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y FAMILIAR DE PERSONAS
CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS
CRÁNEOFACIALES**

Alumnos: Claudia Crisosto Jara.
M^a Victoria Moreno Celis.

Profesor guía: Dr. Juan Pinto Cisternas C. D.

Trabajo de Investigación
Requisito para optar al Título de
Cirujano - Dentista

Valparaíso - Chile
1997



Claudia...

*...A mis Padres por su preocupación y esfuerzos...A mi Hermano por la ayuda
entregada.....*

.....Graciaspor permitirme alcanzar este momento.

M^a Victoria...

*Dr. Ju.
de Inves.
este camino...*

.....Dedico este trabajo a mi Madre y Hermanos por el apoyo brindado al recorrer

A mi hijo, quien me acompañó en el vientre durante ocho meses de este trabajo.

*Dr. J.
reunión
consulta*

Marce

A Jairo

A todos

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestros agradecimientos a las siguientes personas:

- Dr. Juan Pinto Cisternas por su *valiosa* supervisión y orientación, durante todo el desarrollo de la investigación.
- Dr. Pablo Quiroz y Dr. Walter Radrián, por darnos la oportunidad de participar de las reuniones realizadas en el centro, y por la confianza entregada, al permitirnos acceder a sus consultas para la obtención de la información.
- Marcos Chavez por todos los favores realizados.
- A Jaime y a Héctor por la ayuda entregada.
- A todos los pacientes examinados y a las familias de éstos, por su valiosa cooperación.

ÍNDICE

	Página
I.- Introducción	1
II.- Aspectos Teóricos	
A.- Generalidades	
1. Embriogénesis Facial.....	2
2. Alteraciones del Desarrollo Maxilo Facial.....	5
3. Clasificación.....	9
B.- Etiología	
Fisuras Labiopalatinas sindrómicas.....	11
Fisuras Labiopalatinas aisladas.....	13
C.- Epidemiología.....	19
D.- Clínica	
1. Fisura Labial.....	21
2. Fisura Palatina.....	22
3. Microformas de Fisuras Labiopalatinas.....	22
4. Anomalías asociadas.....	24
III.- Objetivos.....	25
IV.- Materiales y Métodos	
A.- Planificación.....	26
B.- Recolección de datos.....	28
C.- Análisis de datos.....	28
V.- Resultados.....	29
VI.- Discusión.....	35
VII.- Conclusiones.....	38
VIII.- Sugerencias.....	39

IX.- Resúmen	40
X.- Bibliografía	41
XI.- Anexos	
A.- Ficha Clínica	45
B.- Genealogías	49
C.- Fotos	55

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un individuo es un proceso complejo que involucra una serie de eventos morfológicos, bioquímicos y fisiológicos altamente integrados y balanceados. Alteraciones en dichos procesos pueden ocasionar defectos congénitos. Dichas malformaciones representan alteraciones estructurales, presentes al momento del nacimiento, aunque algunas como por ejemplo, ciertas cardiopatías o alteraciones renales, pueden no manifestarse clínicamente hasta años más tarde. Son consideradas la causa principal de mortalidad durante la lactancia, más aún, son una importante causa de enfermedad, incapacidad y muerte durante los primeros años de vida. Se calcula que alrededor del 3% de los recién nacidos presentan una malformación mayor con un significado estético o funcional. A medida que se descende en la gravedad de la alteración, se alcanza un nivel que permite una supervivencia intrauterina más prolongada, de esta forma, algunos trastornos causan muerte fetal y otros, menos importantes, permiten que el feto nazca a pesar de dichas alteraciones.

Las malformaciones pueden presentar patrones diversos. Algunas, pueden afectar a un solo órgano, mientras que en otras, pueden coexistir múltiples malformaciones, afectando a varios órganos y tejidos. Las malformaciones múltiples pueden tener su origen en una sola aberración de la organogénesis, la que produce una oleada de defectos secundarios en distintos lugares. A este tipo de defecto en cascada se le conoce como "secuencia malformativa". Por otra parte, pueden existir varios defectos no explicados por una sola malformación y en estos casos se trata entonces de "síndromes malformativos".

Entre las malformaciones congénitas más frecuentes en el hombre se encuentran aquellas que afectan la región craneofacial, y entre ellas, las más comunes son las fisuras labiopalatinas "FLP". Entre éstas, se distinguen dos grupos de fisuras, diferentes embriológica, epidemiológica, y genéticamente: la fisura del labio superior con fisura del paladar primario o sin ella, acompañada o no de fisura del paladar secundario "FL(P)"; y la fisura del paladar secundario "FP". Ambas, pueden presentarse asociadas a otras malformaciones, es decir, son "sindrómicas"; o sin ellas, es decir, son "aisladas".

Las fisuras orofaciales causan una deformidad facial principalmente del labio y la nariz, sin embargo, en los casos de paladar fisurado, también puede verse afectada la fonación y deglución; todo ello influye negativamente en la vida de relación del individuo.

Pese a que en nuestro país son varios los estudios realizados al respecto, aún no se cuenta con la información suficiente que permita brindar un apoyo y tratamiento completo a los individuos afectados y a su familia. Es por ello que se hace necesario realizar nuevas investigaciones, para evidenciar la gran heterogeneidad etiológica, y los aspectos epidemiológicos involucrados en la aparición de las fisuras labiopalatinas. Con esta finalidad, en el presente trabajo se realizará, una amplia revisión bibliográfica de estos aspectos y se analizarán datos obtenidos de una muestra poblacional de fisurados de la V región.

II. ASPECTOS TEÓRICOS

A.- Generalidades.

1. EMBRIOGÉNESIS FACIAL.

A continuación, se realizará una breve descripción del proceso embriológico facial, por la complejidad de los procesos involucrados. El proceso de embriogénesis de la cara consiste en una serie de sucesos altamente integrados que comprenden extensas migraciones celulares, interacciones de tejidos, crecimiento y diferenciación celular (Aguirre, 1986).

El esqueleto y el tejido conectivo de la cara y parte del cráneo, derivan de células que se originan en las crestas neurales, las cuales se diferencian al mismo tiempo que el tubo nervioso, desde el ectoderma y posteriormente, darán origen a una gran variedad de células.

En los primeros días de gestación, el embrión humano se caracteriza por presentar somitos y arcos faríngeos, además, carece de cara y extremidades. La cavidad bucal de estos embriones, al principio de la 4ª semana, está constituida por una depresión del ectoderma muy amplia, la boca primitiva o *estomodeo*. En un principio, el estomodeo se encuentra delimitado, por arriba, por la placa neural; caudalmente, por la placa cardíaca en desarrollo; y lateralmente, por el primer par de arcos faríngeos. Durante este período, además, carece de cuello y en su lugar posee engrosamientos del tejido mesenquimático: los *arcos branquiales*. Con el crecimiento de los arcos en sentido medioventral, la placa cardíaca se desplaza del estomodeo, y el piso de la boca queda formado por el epitelio que cubre al primer, segundo, y tercer arco faríngeo.

A los 24 días el primer arco faríngeo da origen al *proceso maxilar*. De esta manera, el estomodeo se encuentra ahora limitado cranealmente por la prominencia frontal, lateralmente por el proceso maxilar y ventralmente por el primer arco (Fig. 1).

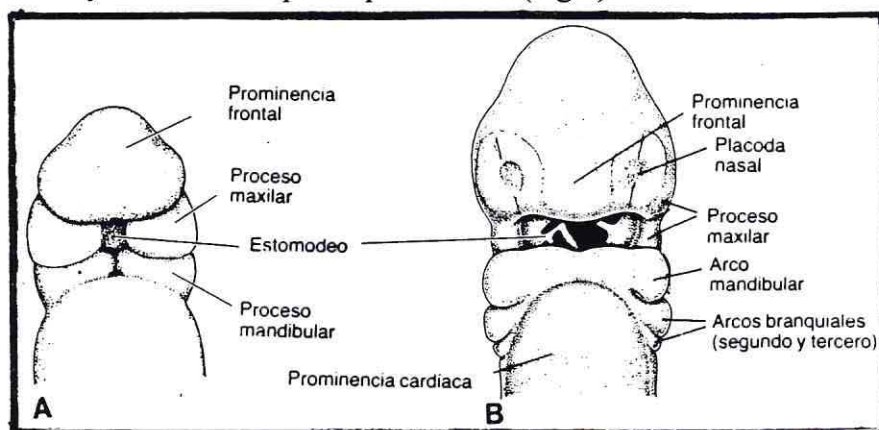


Fig. 1. A. Vista frontal de un embrión de 24 días, app. B. Embrión algo mayor, visto de frente.

A los 28 días se desarrollan engrosamientos, que reciben el nombre de plácodas nasales, localizados dentro del ectoderma de la prominencia frontal, por encima de la abertura del estomodeo. El mesénquima subyacente, alrededor de la plácoda, prolifera rápidamente formando

un borde en forma de herradura que convierte a la plácoda en la fosita nasal. Al brazo lateral de la herradura se le llama *proceso nasal lateral*, y origina las alas de la nariz. El brazo medial llamado *proceso nasal medio*, origina la parte media de la nariz, la parte media del labio superior, la porción anterior del maxilar y el paladar primario (Fig. 2).

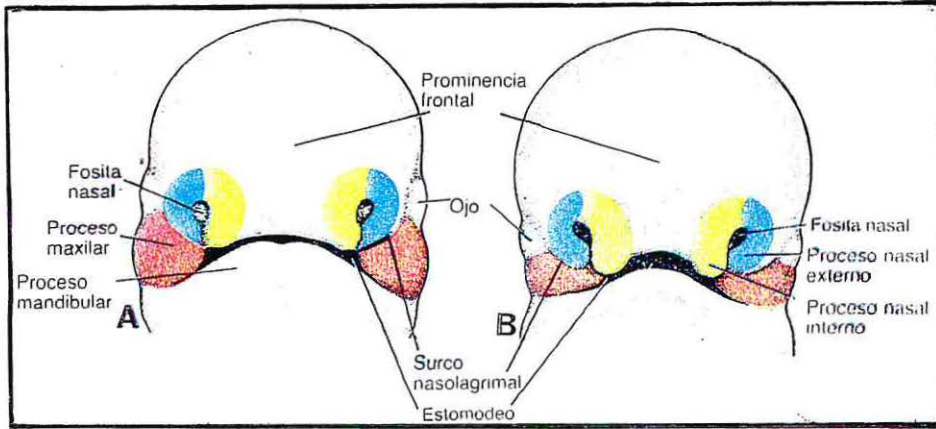


Fig. 2. A. Vista frontal de un embrión a la 5ª semana. B. Vista frontal de un embrión a la 6ª semana. Los procesos nasales se separan gradualmente del proceso maxilar por medio de surcos profundos.

Los procesos maxilares crecen medialmente empujando al proceso nasal medio hacia la línea media, donde se fusiona con su contraparte anatómica del lado opuesto. De este modo, el labio superior se origina del proceso maxilar y del proceso nasal medio. La fusión de los procesos nasales medios origina la formación de una parte del labio, parte del maxilar que lleva los dientes incisivos y al paladar primario (Fig. 3).

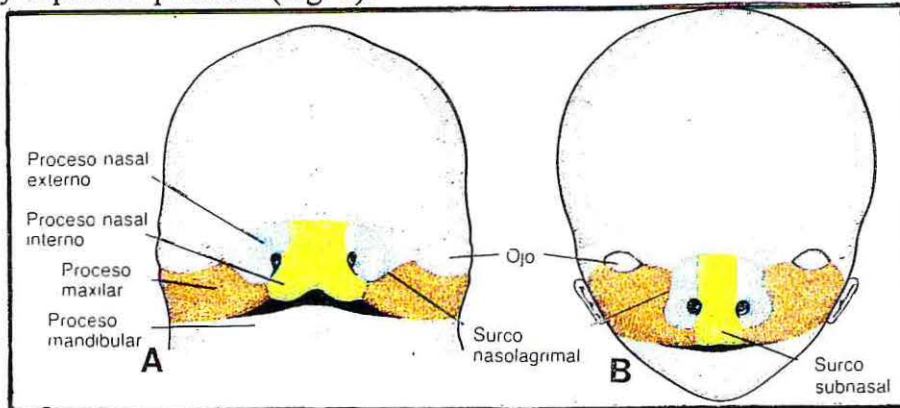


Fig. 3. A. Vista frontal de un embrión a la 7ª semana. B. Vista frontal de un embrión a la 10ª semana. Los procesos maxilares se han fusionado con los procesos nasales mediales.

El maxilar superior inicia su desarrollo a fines de la 6ª semana del desarrollo embrionario, a partir de un centro de osificación en el mesénquima del primer arco. En el pasado, han habido discusiones enfocadas al número de centros de osificación implicados en el desarrollo del maxilar superior. Se ha sugerido que existen otros dos centros de osificación en la parte premaxilar del hueso, debido a que es posible distinguir una aparente línea de sutura sobre la superficie palatina del maxilar superior, divergente a partir de la fosa incisiva, y que corre hacia los

tabiques que separan los incisivos laterales de los caninos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que lo que parecen ser centros múltiples, es en realidad una lámina de hueso de forma compleja desarrollada a partir de un solo centro de osificación (Fig. 4).

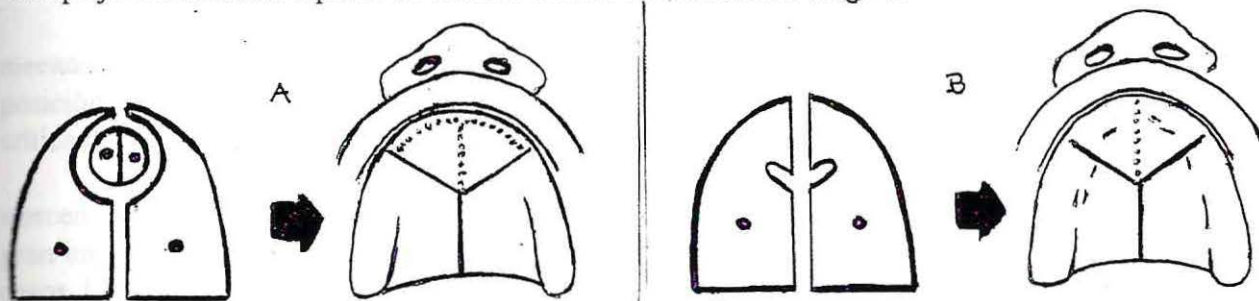


Fig. 4. A. Supone que existen centros de osificación separados para el maxilar y premaxilar y que el hueso se extiende desde los centros maxilares y crece sobre la superficie facial del premaxilar. B. Asume que no hay un centro de osificación separado, y que el centro maxilar tiene la forma de una "C" dejando una sutura incompleta.

Como ya ha sido descrito, el paladar primario se origina a partir del área infranasal del proceso nasal medio. El paladar secundario, en cambio, se forma entre la 7ª y 8ª semana del desarrollo embrionario y resulta de la fusión de las láminas formadas por cada proceso maxilar denominadas, *procesos palatinos* los que se dirigen en un primer momento hacia abajo a cada lado de la lengua, posteriormente después de la 7ª semana del desarrollo, la lengua se retira de entre los procesos, los que ahora suben fusionándose entre sí y con el paladar primario, a la altura del agujero palatino anterior (Fig 5).

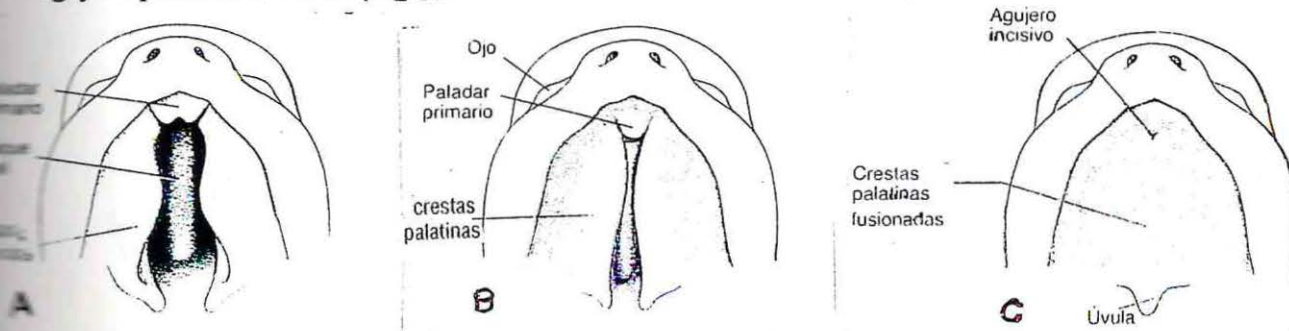


Fig. 5. A. Posición vertical de las crestas palatinas de un embrión de seis semanas y media. B. Posición horizontal de las crestas palatinas de un embrión de siete semanas y media. C. Vista frontal del paladar a la 10ª semana.

Por otro lado, la mandíbula se desarrolla a partir de la 6ª semana del desarrollo embrionario, por el avance posterior de la osificación dentro del mesénquima del primer arco. El cartilago del primer arco branquial: "cartilago de Meckel", contribuye a determinar la forma del hueso. El crecimiento posterior de la mandíbula hasta el nacimiento se ve fuertemente influenciado por la aparición de tres cartilagos secundarios: Condilar, Coronoides y Sinfisal, los cuales representan centros de crecimiento; y por el desarrollo de inserciones musculares.

Las malformaciones congénitas maxilofaciales pueden tener su origen en la alteración de algunas de las fases del desarrollo anteriormente expuestas, describiéndose a continuación las alteraciones más frecuentes que pueden ocurrir a dicho nivel.

2. ALTERACIONES DEL DESARROLLO MAXILOFACIAL.

El desarrollo final de la cara es lento y ocurre entre la 5ª y 9ª semana a través de mecanismos de inducción, proliferación mesenquimatosa, fusión, cambios en la forma y en la posición de los diversos componentes faciales. Cualquier alteración que ocurra en esta etapa crítica del desarrollo, dará por resultado fisuras faciales.

La mayoría de los agentes teratógenos que originan malformaciones faciales, ejercen su acción durante el período de histodiferenciación y morfogénesis del embrión. De allí la gran importancia de los conocimientos de embriología de la región maxilo facial, pues en muchos casos la futura madre desconoce que está embarazada y su embrión ya tiene un importante desarrollo de su extremidad cefálica con el consiguiente peligro de someterlo a factores que pueden perturbar su normal evolución.

Las alteraciones en el desarrollo de la región cráneo facial dan origen a una amplia variedad de defectos, entre ellos, las más frecuentes son las fisuras faciales, las cuales se caracterizan por dehiscencias de las estructuras faciales contiguas, pudiendo reconocerse:

⇒ **Fisura medial del labio superior y/o Fisura alveolar y/o Fisura del paladar primario:** causada por falla en la fusión de los procesos nasomedianos, durante la etapa del desarrollo del labio superior y del segmento intermaxilar, es decir, entre la 5ª y 7ª semana (Fig. 6-8).

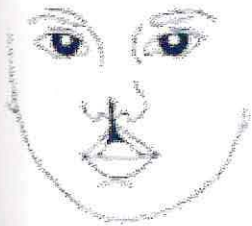


Fig. 6. Fisura Labial Mediana.



Fig. 7. Fisura Mediana.
(Displasia Frontonasal)



Fig. 8. Fisura Labial y Palatina.
(Paladar Primario)

⇒ **Fisura lateral del labio superior uni o bilateral con o sin Fisura de la narina y/o Fisura alveolar y del paladar primario y/o Fisura del paladar secundario:** ocurre por una falla de fusión entre los procesos maxilares y los procesos nasomedianos, persistiendo la fisura oronasal (Fig. 9-11).



Fig. 9. Fisura Facial Lateral

Fig. 10. Fisura Facial Unilateral

Fig. 11. Fisura Facial Bilateral

⇒ **Fisura oblicua:** se extiende desde el labio superior a la orbita. Es causada por una falla en la fusión de los procesos maxilares con los procesos nasolaterales y con los procesos nasomedianos (Fig. 12).



Fig. 12. Fisura Facial Oblicua

⇒ **Fisura Palatina:** producida por algún factor que interfiere en la fusión de los procesos palatinos. Si dicho agente actúa entre la 6ª y 8ª semanas del desarrollo, se producirá una **Fisura Palatina Completa** (paladar duro y blando); mientras que si actúa entre la 8ª y 10ª semanas, se producirá una **Fisura del Paladar blando, Úvula bífida, o Hendidura Submucosa del Paladar**. La fisura palatina se acompaña frecuentemente de fisura labial (Fig. 13).



Fig. 13. Fisura Labioalveolopalatina Unilateral

⇒ **Fisura medial del labio inferior:** generalmente se acompaña de depresiones o pequeñas fistulas en la línea media, es causada por falla en la fusión de los procesos mandibulares entre sí (Fig. 14).

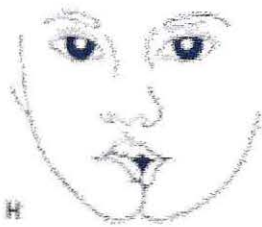


Fig. 14. Fisura Mandibular

Las fisuras que afectan al labio y al maxilar anterior se originan por un desarrollo defectuoso del paladar primario embrionario. A menudo, cuando aparecen dichas fisuras, la distorsión del desarrollo facial impide que los procesos palatinos hagan contacto cuando éstos se colocan en posición horizontal, de manera que las fisuras del paladar primario se acompañan, frecuentemente, de fisuras del paladar secundario (blando y duro). Por otro lado, las fisuras faciales a menudo se originan por una deficiencia en el mesénquima de la región facial, ocasionado por una falla en la migración de la cresta neural o en una falla de la proliferación del mesénquima facial (Ten Cate, 1986).

Cuando hay fisuras del paladar sin fisura facial concomitante, la etiología es algo diferente. Tales fisuras palatinas pueden originarse por (Ten Cate, 1986):

- 1) falla en el contacto entre los procesos debido a carencia de crecimiento o debido a una perturbación en el mecanismo de elevación de éstos,
- 2) falla en la fusión de los procesos después de que se ha hecho el contacto, debido a que el epitelio que los cubre no se rompe o no se reabsorbe,

- 3) ruptura después de la fusión de los procesos, o
4) fusión defectuosa y consolidación ineficaz del mesénquima de los procesos.

Por lo tanto, debido a que la formación del labio superior, paladar primario y la del paladar secundario ocurren en diferentes etapas del desarrollo embrionario, los mecanismos que intervienen en dicha formación también son diferentes, de allí que las fisuras que se producen por alteraciones de estos procesos, sean consideradas como entidades completamente distintas:

- ⇒ Fisura Labial "FL",
- ⇒ Fisura Labiopalatina "FLP",
- ⇒ Fisura palatina "FP".

Además, se debe considerar que dichas fisuras pueden estar formando parte de síndromes, en los cuales es posible observar que el individuo afectado presenta múltiples anomalías. Hasta 1990 sobre 250 síndromes con fisuras labiopalatinas como parte del cuadro clínico, habían sido reconocidos, sin embargo, se presume que anualmente al menos una docena de nuevos síndromes son descritos; esto posiblemente por el mejor diagnóstico y por la participación de un equipo multidisciplinario en dicho diagnóstico (Gorlin, 1991). Uno de los síndromes más frecuentes que suele acompañarse de fisuras orofaciales es el **síndrome del primer arco**, caracterizado por un conjunto de malformaciones que resultan de alteraciones en los tejidos que derivan del primer arco faríngeo. Se incluye en esta categoría al **síndrome de Treacher-Collins** y a la **secuencia de Pierre Robin**.

3. CLASIFICACIÓN.

Se han propuesto numerosas clasificaciones para estandarizar las Fisuras Labiopalatinas, considerando la anatomía y embriología del labio y paladar. Estos sistemas han sido utilizados por muchos años, pero ninguno ha sido aceptado universalmente, por ser algunos muy complejos, y otros, por omitir algunas deformidades. Entre estas clasificaciones se encuentran:

a) Clasificación de Veau:

Clasifica Fisuras de labio y Fisuras de paladar separadamente desde un punto de vista embriológico, sin embargo, más que embriológica es anatómica y de amplitud insuficiente, por no incluir algunas variantes de la deformidad.

• *Hendiduras de Labio:*

- Clase I: muesca unilateral en el borde rojo que no se extiende en el labio.
- Clase II: muesca unilateral en el borde rojo y fisura que se extiende al labio, pero sin incluir el piso de la nariz.
- Clase III: fisura unilateral del borde rojo hasta el piso nasal.
- Clase IV: fisura bilateral del labio, desde muescas incompletas hasta fisuras completas.

• *Hendiduras Palatinas:*

- Clase I: involucra paladar blando.
- Clase II: comprende los tejidos palatinos duros y blandos, pero no los procesos alveolares.
- Clase III: comprende paladar duro y blando y el proceso alveolar de un lado del área premaxilar.
- Clase IV: involucra el paladar blando y continua por los alvéolos a ambos lados del premaxilar, dejándolo libre y a menudo móvil.

b) Clasificación de la Asociación Americana de Paladar Hendido:

Se caracteriza por ser relativamente simple e incorporar áreas importantes para la localización de la fisura.

• *Grupo 1: Hendiduras de Pre-paladar:*

- Hendiduras de labio: unilaterales, bilaterales, mediales, prolabio y cicatriz congénita.
- Hendiduras alveolares: unilaterales, bilaterales y mediales.
- Combinación de las dos anteriores.

• *Grupo 2: Hendiduras del Paladar: paladar blando, duro y paladar submucoso.*

• *Grupo 3: Hendiduras de Prepaladar y Paladar: combinación de los grupos anteriores.*

• *Grupo 4: Hendiduras raras: incluyen hendiduras del labio inferior y otros tipos de hendiduras faciales.*

c) Otras:

Algunos clínicos, como los cirujanos pertenecientes a la cátedra de Cirugía Oral y Maxilo Facial de la Escuela de Odontología de la Universidad de Valparaíso, utilizan una clasificación más anatómica:

- ◆ *Queilosquisis*: cuando afecta al labio.
- ◆ *Gnatosquisis*: cuando afecta al paladar primario.
- ◆ *Uranosquisis*: cuando afecta al paladar duro.
- ◆ *Stafilosquisis*: cuando afecta al paladar blando.
- ◆ *Combinaciones de los cuadros anteriores.*

B.- ETIOLOGÍA.

La etiología de las fisuras labiopalatinas es compleja, con una gran heterogeneidad etiológica, ya que pueden ser causadas por:

- a) Factores Genéticos: producto de la acción de un gen, de varios genes, o defectos cromosómicos.
- b) Factores Ambientales: como agentes químicos, físicos y biológicos. En general, se considera de mayor importancia la intensidad, duración y tiempo de acción que el tipo específico de factor ambiental.
- c) Factor Multifactorial: implica la interacción de factores genéticos y ambientales.
- d) Factores Desconocidos.

La fisura labial con o sin fisura palatina, y la fisura palatina, han sido estudiadas por muchos investigadores en varias regiones y países. Se ha establecido, que estas malformaciones pueden ser parte de síndromes genéticos con múltiples malformaciones, o simplemente presentarse como una malformación aislada (Bonaiti y cols., 1982). En ambas categorías clínicas se pueden encontrar casos con agregación familiar, es decir, existen varios individuos afectados, y casos sin agregación familiar en los cuales sólo hay un individuo afectado (Villalobos, 1989). Los síndromes representan solo una pequeña proporción de las fisuras, siendo las más frecuentemente encontradas aquellas que se presentan como malformaciones aisladas (Aylsworth, 1985). Por representar ambas categorías clínicas entidades diferentes, deben ser separadas para poder analizar los factores involucrados en su origen.

FLP sindrómicas

Pueden ser causadas por la acción de los siguientes factores:

a) Factores Genéticos:

♦ *Monogénico:*

Las FLP sindrómicas pueden ocurrir por la manifestación de un gen mutante cuya acción puede ser dominante o recesiva, y que además sigue un patrón de herencia mendeliano (Villalobos, 1989).

Para determinar si una fisura sindrómica es causada por una mutación de un gen único, es necesario analizar la genealogía familiar de los individuos afectados. La transmisión vertical del síndrome, es decir, de generación en generación, sugiere herencia autosómica dominante; la consanguinidad parental y parientes afectados en la misma generación sugiere herencia autosómica recesiva; la expresión de la fisura en hombres a través mujeres no afectadas sugiere herencia ligada al X (Aylsworth, 1985).

La herencia autosómica dominante se caracteriza por variabilidad de expresión intrafamiliar e interfamiliar. Esto no debe ser confundido con penetración incompleta, en la cual, no se expresa un rasgo en particular. Por otra parte, suele encontrarse variabilidad de expresión entre aquellos desordenes dominantes asociados con fisura. Para síndromes con expresión variable

o incompleta o ambas, la probabilidad de que el gen afectado pase a cada niño, es de 50%, pero la probabilidad de que un individuo tenga un descendiente con manifestaciones severas de la condición es menos del 50% (Aylsworth, 1985).

La herencia ligada al X se caracteriza por más severas manifestaciones en varones que en mujeres y por la ausencia absoluta de transmisión de hombre a hombre (Aylsworth, 1985).

♦ **Aberraciones cromosómicas:**

Pueden ocurrir en los cromosomas autosómicos o en los sexuales, dando por resultado FLP sindrómicas. En este grupo se encuentran: deleciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones y aneuploidias, defectos que se presentan en casi todos los cromosomas (Villalobos, 1989).

Las anomalías autosómicas usualmente se caracterizan por falta de desarrollo prenatal o postnatal, retardo mental y múltiples rasgos dismórficos que indican una amplia perturbación de la morfogénesis temprana. Ocurren malformaciones mayores conjuntamente con anomalías menores, es por ello, que el paciente con fisura facial y otras anomalías que involucran más de un campo del desarrollo, debe someterse a un análisis cromosómico, si el patrón de anomalías no se relaciona con un síndrome conocido (Aylsworth, 1985).

b) Factores Ambientales:

Dentro de los agentes reconocidos como teratógenos, y que pueden dar origen a síndromes existen pocos, pudiendo citarse:

♦ **Rubeóla:**

Puede dar origen a lo que se conoce como "*embriopatía rubeólica*" (Robins, 1990).

♦ **Alcohol:**

Existe una incidencia de nacidos afectados de entre un 1 y 5 nacidos vivos por mil. Los fetos afectados sufren retrasos del crecimiento, microcefalias, comunicación interauricular, fisuras parpebrales cortas, hipoplasia maxilar y varias otras anomalías menores, a este conjunto se le ha denominado "*Síndrome de alcoholismo fetal*". No se conoce con exactitud cual es el nivel de consumo de alcohol necesario para que se produzca, pero se cree que el consumo habitual de alcohol al día constituye un riesgo alto, mientras que es poco probable que aparezca si la madre consume menos de 60 ml de alcohol diarios (Robins, 1990).

♦ **Vitamina A:**

La hipervitaminosis A provocada en embriones de ratón al administrar a la madre una inyección subcutánea de esta vitamina durante el período de neurulación, produce un complejo cuadro de malformaciones de cara y oído como micrognatia, párpado abierto, fisura palatina y defectos del pabellón de la oreja (Aguirre, 1986).

c) Factores Desconocidos:

Existen aún algunos síndromes cuya etiología aún es desconocida.

FLP aisladas

La fisura labiopalatina no asociada a síndrome es la malformación congénita más frecuente en el ser humano, por lo que ha sido objeto de numerosos estudios a través de todo el mundo. Todos ellos concuerdan que tanto los factores genéticos como medio ambientales se encuentran involucrados en la expresión de esta malformación, aunque la contribución precisa de cada uno de ellos aún es poco clara (Jara y cols., 1993). Generalmente es aceptado que las FL(P) y las FP son diferentes tanto en su desarrollo como en la genética involucrada, es así como se ha visto que los factores hereditarios parecen jugar un rol más importante en las FL(P), mientras que en las FP serían de mayor importancia los factores ambientales. Ambas hipótesis están basadas en evidencias experimentales en donde se ha observado que el desarrollo del paladar es particularmente sensible a agentes exógenos, y en datos epidemiológicos que sugieren una historia familiar positiva más frecuente para las FL(P) que para las FP (Calzolari y cols., 1988).

El primer estudio que intenta desentrañar el patrón de herencia de la fisura labiopalatina es el publicado por Fogh Andersen en 1942, posteriormente han surgido muchos otros trabajos que han dado origen a numerosas hipótesis, con el fin de explicar el origen de esta malformación. Una de las más ampliamente aceptadas, propone un origen multifactorial (Carter, 1969), sin embargo, en años recientes se ha postulado con gran fuerza la idea de la existencia de un gen mayor al que se sumarían los efectos de genes modificadores (Melnick y cols., 1980; Marazita y cols., 1986; Peterka y cols., 1994). No obstante, ninguna de estas hipótesis excluye el impacto de factores medio ambientales concomitantes.

Las fisuras labiopalatinas aisladas pueden deberse a la participación de factores genéticos, o ambientales, o a factores desconocidos, sin embargo, para el caso de las FL(P) también puede entrar a participar un factor multifactorial. Para entender esta gran complejidad etiológica, se hace necesario analizar cada uno de estos factores por separado.

a) Factores Genéticos:

◆ *Monogénico:*

Las FLP aisladas pueden ocurrir por la manifestación de una mutación puntual de un gen autosómico o ligado al X, de acción dominante o recesiva. En pocas familias se ha observado que las FLP aisladas, presenten un patrón de herencia mendeliano y parece ser que las FP son las que más se adecúan a este modelo, es así como en algunos estudios se han reportado varios casos de FP con herencia autosómica dominante y otros con herencia ligada al X recesiva (Rollnick y Kaye, 1986). Por otro lado, para las FL(P) no se ha encontrado este patrón de transmisión, y su situación parece ser más compleja que para las FP (Villalobos, 1989).

Los individuos con malformaciones únicas: fisuras no sindrómicas, no presentan defectos del nacimiento asociados con otros campos del desarrollo. Si un patrón de múltiples anomalías ha sido causado por una malformación única o por un factor extrínseco, se le reconoce como una "secuencia". De esto se deduce, que una malformación única puede causar secundaria o terciariamente efectos sobre el desarrollo originando "múltiples anomalías", las que no obstante, son consideradas como una anomalía única no sindrómica (Aylsworth, 1985).

♦ *Gen Mayor:*

Recientes estudios han evidenciado la existencia de un gen mayor en la etiología de las fisuras labiopalatinas aisladas, al que se sumarían los efectos de genes modificadores (Melnick y cols., 1980; Marazita y cols., 1986; Chung y cols., 1986). Sin embargo, estudios con técnicas analíticas de segregación compleja, han presentado resultados disímiles, encontrándose la acción de genes mayores en los fisurados de la población danesa e inglesa (Marazita y cols 1983; Marazita y cols 1986); pero no entre japoneses (Chung y cols., 1986), franceses (Domenais, 1987), ni polacos (Pietrzyk y cols., 1985).

En la población chilena, se ha demostrado que el modelo que mejor explica la etiología genética de la fisura labiopalatina no asociada a síndrome, es aquél que postula la existencia de un gen mayor autosómico dominante con penetración incompleta (Jara y cols., 1993), y muy poca heterogeneidad (Palomino y cols., 1991; Blanco y cols., 1993), sin descartar la influencia de genes menores (Jara y cols., 1993).

b) Factor Multifactorial :

Involucra la interacción de factores genéticos y factores ambientales, cada uno de los cuales tiene un efecto relativamente pequeño, individualmente indistinguible, que determina la predisposición del individuo. De este modo, el componente genético tiene un efecto dependiente de la dosis, es decir, mientras mayor sea el número de genes nocivos heredados, más grave será la expresión de la enfermedad. Sin embargo, como los factores ambientales modifican la expresión de estos trastornos genéticos la herencia resulta confusa. Otra característica de la herencia multifactorial implica que la tasa de recurrencia del proceso (2 a 7 %) es la misma para todos los familiares en primer grado, es decir, padres, hermanos e hijos del individuo afectado. Además, el riesgo de recurrencia de la anomalía fenotípica de los posteriores embarazos depende del resultado de las gestaciones previas.

Múltiples evidencias hacen presumir que las fisuras labiopalatinas, especialmente las fisuras labiales con o sin paladar, sean de origen multifactorial, ya que, en la mayoría de los casos no exhiben un patrón de herencia definido. Los esfuerzos por dilucidar el mecanismo de transmisión, han llevado a proponer modelos que expliquen de mejor modo la ocurrencia de las FLP, uno de ellos es el: **Modelo Umbral-Multifactorial**, que estima la heredabilidad, la cual se calcula considerando la incidencia en la población y la incidencia en los parientes de los individuos afectados. Establece que existe una predisposición, con una escala de gradación que entrega el grado de afección o de normalidad de los individuos, que no es cuantificable, que sigue una distribución gaussiana y que está determinado por factores genéticos y ambientales (Villalobos, 1989). El punto por encima del cual el individuo es afectado, se denomina "umbral". Cuando la tendencia genética total de un individuo tiene un nivel mínimo, se alcanza el umbral para que se presente la fisura. De hecho, se supone que cada individuo porta alguna tendencia genética para las fisuras, pero si ésta resulta ser menor que el nivel umbral, no se desarrolla la alteración. Cuando las tendencias individuales de dos progenitores se unen a su descendencia y si éstas exceden el valor del umbral se presentará la fisura (Shafer, 1986).

Este modelo establece las siguientes predicciones (Shields y cols., 1981):

- El individuo más severamente afectado tendrá un riesgo mayor de recurrencia de la característica en su descendencia, debido a la presencia de los factores productores del defecto.
- A mayor número de afectados en la familia, mayor es el riesgo de recurrencia.
- El sexo menos frecuentemente afectado, tiene el riesgo más alto de transmitir el defecto, ya que si existe una predilección de la característica para un sexo, el sexo menos frecuentemente afectado podría en promedio requerir una gran dosis de poligenes (varios genes, cada uno de los cuales produciría un defecto pequeño y que en conjunto desencadenarían la alteración) para precipitar el defecto.
- La tasa de consanguinidad está aumentada en las familias de afectados
- Si la incidencia en la población es alta, mayor es el riesgo de ser afectado.
- La frecuencia de parientes afectados de un propósito, disminuye logarítmicamente con la disminución del grado de parentesco.

Otro modelo propuesto es el *Modelo del Gen Principal*, el cual supone que la predisposición del individuo está dada por un gen principal con penetración reducida, resultando en una distribución bimodal, con alguna variación poligénica y ambiental. Es aplicable para caracteres donde la incidencia en la población es baja, el efecto de la consanguinidad es grande y el riesgo de recurrencia es alto (Villalobos, 1989).

Sin embargo, algunos autores han concluido que el modelo de herencia multifactorial con un umbral de expresión puede ser rechazado, así como también el modelo basado en la segregación de un gen mayor, y postulan que el modelo al que mejor se ajusta la ocurrencia del defecto, es aquél que incluye un locus mayor con un componente multifactorial, es decir, un *Modelo Mixto* (Marazita y cols., 1986; Ardinger y cols., 1989).

c) Factores Ambientales:

Dentro de los factores ambientales que afectan al embrión en desarrollo y que potencialmente pueden causar fisuras faciales se encuentran:

c.1.- Factores Físicos:

• Radiaciones ionizantes:

Además de afectar al embrión directamente, los rayos X pueden afectar también las células germinales de éste, ocasionando mutaciones genéticas que originarán malformaciones congénitas en su posterior descendencia (Ten Cate, 1986). Por otro lado, estudios realizados en ratas, han mostrado que la irradiación por rayos X de la cresta neural de estos animales antes que las células migren produce fisura labial, fisura palatina, defecto del ojo y otras malformaciones faciales. La población reducida de células de la cresta neural que migra origina procesos faciales más angostos que no alcanzan a fusionarse porque no tienen el tamaño adecuado (Aguirre, 1986).

• Hipertermia:

Se ha propuesto que los estados febriles durante etapas tempranas del embarazo podrían afectar el desarrollo craneofacial del embrión en formación (Peterka y cols., 1994).

c.2.- Factores Químicos:

◆ Medicamentos:

⇒ *Glucocorticoides:*

Pueden causar fisura palatina porque retardan el movimiento de los procesos palatinos desde la posición vertical hacia la horizontal en relación a la edad cronológica. Otras investigaciones llevan a pensar que los glucocorticoides pueden actuar inhibiendo la síntesis de glicosaminoglicanos que parecen ser determinantes en el cambio de posición de los mamelones (Aguirre, 1986).

Recientes estudios realizados en ratones y conejos, han publicado la toxicidad del BDP (Beclometazona Dipropionato, un glucocorticoide sintético con un poderoso efecto antiinflamatorio local y baja acción sistémica), observándose un incremento en la prevalencia de FP, de muertes fetales y una osificación retardada (Libretto, 1995).

⇒ *Sedantes y Barbitúricos:*

Algunos tranquilizantes y barbitúricos, teratógenos depresores de la actividad muscular, pueden inducir paladar fisurado en animales de experimentación, por ejemplo, se ha observado que un incremento en las dosis de diazepam retardaría la elevación del paladar mismo (Katz, 1988).

⇒ *AntiInflamatorio No Esteroidal "AINE":*

Se ha observado que los antiinflamatorios no esteroideos, como la fenilbutazona, indometacina, naproxeno, sulindaco, diclofenaco sódico, producen una alta incidencia de fisura velopalatina en ratón, ya que intervienen directamente en el proceso de fusión epitelial (Aguirre, 1986).

Estudios in vitro han demostrado que en estos casos el epitelio de los procesos palatinos no fusionados permanece intacto no produciéndose su ruptura ni la confluencia del tejido mesenquimático, ya que no se forman los lisosomas característicos de esta etapa del desarrollo. El principal mecanismo de acción de estas drogas es inhibir la síntesis de prostaglandinas y aunque todavía no se conoce el papel que éstas juegan en el desarrollo de estas estructuras, existen evidencias que demuestran que las células mesenquimáticas de los procesos sintetizan estos compuestos en gran cantidad en los momentos previos a la fusión. Además, se sabe que la aspirina (ácido acetilsalicílico), droga inhibidora de la síntesis de prostaglandinas, causa fisura facial cuando es administrada en grandes dosis en animales de experimentación (Aguirre, 1986).

Todo esto sugiere que las prostaglandinas pueden jugar un rol importante en el desarrollo de estas estructuras, participando en las interacciones de tejidos durante la morfogénesis (Aguirre, 1986).

⇒ *Anticonvulsivos*

Estudios en animales han mostrado que la administración de drogas anticonvulsivantes causa una disminución de ácido fólico, anomalías del desarrollo (incluyendo defectos del tubo neural) y muerte fetal. Por lo cual se ha sugerido como prevención la suplementación fólica en mujeres epilépticas embarazadas (Dansky y cols., 1992).

◆ Químicos Ambientales:

⇒ *Tetraclorodibenzo-p-dioxin "TCDD":*

Representa un contaminante ambiental de alta toxicidad, altamente teratógeno en ratones, induciendo hidronefrosis y fisura palatina por una alteración en la diferenciación y expresión de factores de crecimiento en las células epiteliales medias. Sin embargo, se ha sugerido que el paladar embriogénico humano es menos sensible que el de los ratones, y que se deberían requerir altos niveles de TCDD para alterar la diferenciación del paladar mismo (Abbott y Birnbaum, 1991).

⇒ *Gas Uretano:*

Estudios realizados en ratas han mostrado una alta incidencia de aberraciones cromosómicas en las células de todo el embrión, cuando la inhalación se producía entre el día 9 y 11 del embarazo. Como consecuencia del daño celular, se encontró alta incidencia de muerte fetal y malformaciones congénitas como fisura palatina, polidactilia, entre otras (Nomura y cols., 1996).

◆ Sustancias de Consumo Habitual:

⇒ *Alcohol:*

Las anormalidades faciales encontradas se asocian con el síndrome alcohólico fetal y se producen por una exposición muy temprana del desarrollo, durante el período de gastrulación, sin embargo, estudios en animales indican que otros procesos en el período organogénico son igualmente o más vulnerables (Webster y Ritchie, 1991).

⇒ *Nicotina:*

Se ha demostrado que la nicotina en mujeres embarazadas actúa como teratógeno sobre el sistema nervioso, conduciendo a un retardo del crecimiento intrauterino y muerte fetal, a una dismorfología neural, y a largo plazo a un déficit del aprendizaje en la descendencia. En suma, el desarrollo del sistema nervioso, particularmente el del cerebro anterior, así como también el de los arcos branquiales se ve deteriorado, conduciendo a microcefalia, y fisura palatina, respectivamente. El mecanismo de acción de esta sustancia aún es controversial, sin embargo, se sugiere que la alta solubilidad lipídica del teratógeno, podría permitirle ejercer su efecto directamente sobre las membranas o indirectamente a través del daño oxidativo de ésta (Joschko y cols., 1991).

◆ Vitaminas:

⇒ *Ácido Fólico:*

Se ha observado una reducción de la ocurrencia y recurrencia de defectos del tubo neural, como consecuencia de la suplementación previa concepción, de multivitamínicos que contengan ácido fólico, o al uso de dosis farmacológicas de ácido fólico. Esto puede representar un método preventivo, frente a anomalías congénitas mayores (Czeizel, 1995).

⇒ *Vitamina A:*

La vitamina A afecta la migración celular, pero se desconoce si lo hace por efecto directo sobre la célula o alterando el medio ambiente en el cual ella migra. Se ha observado que ciertas dosis de hipervitaminosis A dan como resultado más del 80% de fisura palatina en embriones de rata producidos por procesos que tienen una cantidad menor de células mesenquimáticas. Los mamelones aparecen pequeños y redondeados o ausentes en su parte posterior. Estudios experimentales en ratones han demostrado que alteraciones similares a los producidos por la hipervitaminosis A pueden deberse a mutaciones que alteran el proceso migratorio o el medio ambiente extracelular (Aguirre, 1986).

c.3.- Factores Biológicos:

◆ **Epilepsia Materna:**

La progenie de madres epilépticas presenta una mayor frecuencia de malformaciones congénitas, que aquella de madres no epilépticas, siendo la FL(P) y las malformaciones cardíacas, las más frecuentemente observadas (Blanco y cols., 1992). Este riesgo a sido atribuido mayormente al efecto teratogénico de las drogas anticonvulsivantes, pero otros factores de riesgo han sido sugeridos, como la epilepsia *per se*, o algún defecto genético asociado con la epilepsia (Durner y cols., 1992), ya que numerosos estudios, han encontrado una mayor frecuencia de malformaciones en la progenie de mujeres epilépticas que no consumieron drogas anticonvulsivantes durante el embarazo (Blanco y cols., 1992). Algunos autores han propuesto que la asociación familiar entre epilepsia y fisura se debe no sólo al efecto teratogénico de las drogas sino al hecho de que ambas entidades comparten factores genéticos predisponentes comunes (Kelly y cols., 1984).

◆ **Stress:**

Strean y Peer han señalado que las tensiones fisiológicas, emocionales o traumáticas pueden jugar un papel importante en la etiología del paladar fisurado, debido a que la tensión induce un aumento de función en la corteza suprarrenal aumentando así, la secreción de hidrocortisona (Shafer, 1986). Por otro lado, estudios realizados en ratas han respaldado la hipótesis de que el stress, puede causar fisura palatina (Montenegro y cols., 1995).

C.- EPIDEMIOLOGÍA. ✓

De la epidemiología de las fisuras labiopalatinas, se han publicado numerosos trabajos, especialmente en países desarrollados, ubicándolas dentro de las malformaciones congénitas más frecuentes. Su incidencia en los Estados Unidos, se ha establecido que es de 8-15/10 mil nacidos vivos. En España, la frecuencia de fisura palatina es de 4,8/10 mil nacidos vivos, mientras que la del labio fisurado se ha estimado que es del 5,5. Globalmente son más frecuentes en varones que en mujeres, aunque la fisura palatina aislada es más frecuente en el sexo femenino.

Estos estudios normalmente consideran los siguientes aspectos epidemiológicos:

1.- Incidencia:

La incidencia de FL(P) y de FP ha sido estudiada en poblaciones con origen étnico distinto, encontrándose una mayor proporción de FL(P) en razas orientales, intermedia en caucasicos y baja en poblaciones negra (Clementi y cols., 1995), mientras que la FP ha mostrado una incidencia similar en las distintas razas (Aylsworth, 1985). En Chile, las tasas de incidencia de las fisuras labiopalatinas en la población mixta, muestran en promedio valores intermedios si se las compara con aquellas predominantemente caucasoides o mongoloides (Jara y cols., 1993), observándose para algunas poblaciones chilenas los siguientes valores: entre Agosto de 1969 y Diciembre de 1970, de 13.420 nacidos vivos en la maternidad del Hospital J. J. Aguirre de Santiago, la incidencia de individuos fisurados fue de 1 por 893 (Nazer y cols., 1975), mientras que para la Quinta Región, para el área Viña del Mar Quillota en 1996, esta incidencia fue de 1 por cada 870 nacidos vivos, y para el Hospital G. Fricke de Viña del Mar en los años 1994, 1995 y 1996, esta incidencia alcanzó un valor de 1 por cada 678 nacidos vivos (Servicio de Estadística del Hospital Gustavo Fricke, 1996).

2.- Frecuencia en la población:

En algunos países se ha observado un aumento de las FLP en áreas rurales al compararlas con áreas urbanas, esto tiene dos posibles explicaciones; una de ellas, lo atribuye a un aumento de matrimonios entre parientes y la otra considera la exposición a algunos factores teratógenos presentes en las áreas rurales y que actuarían por muchos años en estas familias (Burman y cols., 1985).

3.- Proporción sexual:

La FL(P) suele ser más frecuente en varones que en mujeres, por otro lado, la FP es el doble más frecuente en mujeres que en varones (Bonaiti y cols., 1982).

4.- Región afectada por FL y Asociación con FP:

En casos unilaterales, el lado izquierdo resulta estar más frecuentemente afectado aproximadamente tres veces más que el lado derecho (Bonaiti y cols., 1982).

Estudios han concluido que en un 75% de los casos unilaterales la FP se asocia con hendidura labial, mientras que en casos bilaterales, esta asociación es de 89% (Bonaiti y cols., 1982).

5.- Peso -Talla al nacer y Edad gestacional:

Niños con paladar fisurado aislado han presentado menor edad gestacional y menor peso al nacer que niños normales y que otras formas clínicas de fisuras (Nazer y cols., 1980).

6.- Edad paternal y Paridad:

En general, no existe una relación directa entre edad de los padres al momento del nacimiento del afectado y la aparición de fisuras, sin embargo, algunos autores como Fraser, Calnan y Woolf han encontrado que esta edad estaría aumentada en casos con fisura palatina, lo cual es probablemente el resultado del aumento en el orden de nacimiento (Bonaiti y cols., 1982).

7.- Grupo sanguíneo:

En Australia, las madres de niños afectados presentan con mayor frecuencia el grupo sanguíneo A factor Rh positivo (Burman y cols., 1985). Mientras que estudios realizados en Chile y en otras poblaciones latinoamericanas, han revelado que las madres de individuos fisurados presentan una mayor tendencia hacia el grupo sanguíneo O (Palomino y cols., 1988), esto se debe al gran componente amerindio que presentan estas poblaciones.

8.- Frecuencia de hendiduras en parientes:

Algunos estudios han evidenciado que la frecuencia disminuye repentinamente desde el primer a segundo grado de parientes, pero permanece igual para el segundo y tercer grado de parientes, particularmente para las FL(P) (Bonaiti y cols., 1982).

9.-Frecuencia de abortos:

Antecedentes de abortos son significativamente mayor en las madres de niños con paladar fisurado aislado (Nazer y cols., 1980), lo mismo ocurre en las madres de individuos con FLP sindrómica.

10.- Mortalidad:

Se ha encontrado que niños afectados por FLP con o sin otras anomalías asociadas, presentan un mayor riesgo de mortalidad, cuando son comparados con niños sin anomalías congénitas (Hujoel y cols., 1992).

11.- Malformaciones asociadas:

Las FLP suelen estar asociadas con otro tipo de malformaciones, siendo las más frecuentemente encontradas la malformaciones congénitas cardíacas (Toscano y cols., 1997), otras como el síndrome de fistula del labio inferior (Toscano y cols., 1997), malformaciones músculo esqueléticas y aquellas del sistema nervioso central, se presentan en menor frecuencia (Nazer y cols., 1980). Entre los síndromes más frecuentemente asociados a fisuras labiopalatinas se encuentran, el de Treacher Collins, Down, Potter, Goldenhar, Acrocefalia, Sindactilia (Nazer y cols., 1980), y muchos síndromes de displasia ectodérmica. Estas asociaciones resultan ser más frecuentes en los casos de FP aisladas las que también pueden acompañarse de glosoptosis e hiplopatía mandibular (Toscano y cols., 1997).

Según Ingalls y colaboradores, el paladar fisurado aislado se asocia con otras anomalías del desarrollo casi en un 50% de los casos. Entre estas alteraciones se encuentran enfermedades cardíacas congénitas, polidactilia y sindactilia, hidrocefalia, microcefalia, espina bífida, hipertelorismo y deficiencia mental. Anomalías similares se pueden encontrar en casos de labio fisurado con o sin fisura palatina, sin embargo, estos casos son los menos comunes y surgen en menos del 20% de los casos (Shafer, 1986).

D.- CLÍNICA.

Las fisuras labiopalatinas pueden presentar un cuadro clínico variado, según la gravedad de la lesión pudiendo afectar al labio, cresta alveolar, paladar duro y paladar blando, con diferente grado de intensidad.

1. Fisura Labial.

Puede oscilar entre una muesca en el bermellón hasta una fisura que se extiende hacia el suelo de la fosa nasal.

La fisura labial **unilateral**, puede tener distinta extensión, presentándose como una simple depresión o como una muesca del borde libre del bermellón a la altura del incisivo lateral, o también presentarse como una fisura completa que puede llegar o no a la narina correspondiente. Si ésta se ve comprometida, generalmente se encontrará colapsada aumentando su diámetro transversal y disminuyendo el anteroposterior por una plegadura anómala del cartílago alar. Si además coexiste con una fisura alveolar, con falta también de apoyo del surco nasogeniano, el ala nasal se deformará aún más. Esta separación del reborde alveolar, se extiende desde distal del incisivo lateral (el que generalmente está ausente o en mala posición) hacia atrás, hasta el agujero palatino anterior y puede además, ocasionar una falla del piso nasal anterior, produciendo un ensanchamiento mayor de la narina y desviación y colapso del ala nasal.

El filtrum y la línea media del labio se hallan desviados hacia el lado sano observándose un labio fisurado corrido hacia afuera, relativamente globuloso por su acortamiento y el desarrollo terminal de las fibras del músculo orbicular, que se hacen verticales en la fisura. El bermellón tapiza el borde de la fisura hasta llegar a la base externa del ala de la nariz.

La premaxila, sobre todo si también existe fisura del paladar, puede estar prolapsada y rotada hacia el lado sano, haciendo prominencia por la fisura labial.

La fisura labial **bilateral**, ha dado lugar al término "labio leporino", el cual es aplicado con frecuencia para designar a todos los labios fisurados. Este tipo de fisura aparece en los dos hemilabios, y al igual que el tipo unilateral puede ser parcial (simplemente labial) sin llegar a las narinas o piso nasal, o completa, la más frecuente, que llega a la narina y se acompaña de fisura alveolar bilateral y generalmente también de fisura palatina.

En los labios fisurados bilaterales parciales, la deformidad se limita al borde libre del labio, y el sector central, ligeramente protruído, tiene un muñón labial bastante voluminoso de forma circular. La deformación nasal es poco marcada, generalmente un pequeño colapso anterior.

En los labios fisurados bilaterales con compromiso del piso nasal y el reborde alveolar, la premaxila se encuentra únicamente sujeta al vómer y a la columela y puede tomar una posición bien prominente, sobresaliendo casi por delante de la nariz y permitiendo que las apófisis palatinas se coloquen por detrás de la misma impidiendo su retroceso. Otras veces las relaciones de la premaxila con las estructuras profundas son tan lábiles que ésta se encuentra como flotando adquiriendo gran movilidad. El labio correspondiente a la premaxila sufre una evidente retracción, quedando como una placa circular de tejido blando rodeada de un bermellón atrófico. En estos casos, la nariz se encuentra sumamente ensanchada en su base, deprimida y muchas veces por detrás de la premaxila. La fisura alveolar acompaña generalmente a los labios fisurados totales y la

separación alveolar puede comprender también el piso nasal. Sus superficies están recubiertas por una fibromucosa semejante a la gingival y en la vertiente mesial puede verse al incisivo lateral en mala posición o reemplazado por un diente conoide.

2. Fisura Palatina.

El paladar fisurado aislado o la fisura del paladar posterior, es una entidad patológica diferente al labio fisurado con fisura palatina o sin ella. Embriológicamente el mecanismo sería distinto y la noxa actuaría en un período posterior. La fisura palatina puede afectar, al paladar primario (por delante del forámen incisivo) o al paladar secundario (por detrás del forámen incisivo). Asimismo puede manifestarse como una forma menor (úvula bífida o fisura subcutánea) o como una solución de continuidad total que afecta al paladar blando, al duro y a la cresta alveolar.

La fisura alveolar del paladar primario se acompaña de la del paladar secundario sin solución de continuidad. En las fisuras bilaterales labiales completas, las dos fisuras alveolares circunscriben la premaxila y se unen por detrás de ella con la fisura del paladar, por donde se aprecia, el borde inferior del vómer.

El paciente con paladar y reborde fisurado muestra un gran defecto en el techo del paladar, con una abertura directa dentro de la cavidad nasal. El defecto de la línea media continúa hasta la premaxila, desde donde se desvía hacia la derecha o hacia la izquierda. A veces, toda la porción ósea de la premaxila está ausente, apareciendo la fisura como un defecto completo de la línea media. Sin embargo, el reborde fisurado suele aparecer entre el incisivo lateral y el canino, o entre el incisivo central y el lateral maxilar.

3. Microformas de Fisuras Labiopalatinas.

Las microformas de fisura labiopalatinas representan hallazgos morfológicos orofaciales con menor grado de expresión que el defecto principal, y que se presentan con mayor frecuencia en los parientes de individuos fisurados, que en la población general, por lo tanto, podrían constituir un factor de predisposición para la ocurrencia de FLP (Villalobos, 1989).

Dentro de estas alteraciones morfológicas se han mencionado:

- ⇒ *Alteraciones nasales:*
- Columela dividida: separación palpable de la zona correspondiente al subtabique nasal.
 - Asimetría de narinas: diferencias de tamaño o de forma de las narinas entre sí, e incluso, aplanamientos de ellas.
 - Cartílago nasal bífido: división palpable o a simple vista de la zona correspondiente al extremo cartilaginoso de la nariz.
- ⇒ *Alteraciones Labiales:*
- Cicatriz congénita en el philtrum del labio superior.

⇒ *Alteraciones de Paladar*: • Paladar Profundo o Bóveda Palatina Alta: paladar de forma normal (herradura alargada) pero más elevado hacia el piso de las fosas nasales.

- Fisura submucosa de paladar.
- Uvula Bífida.
- Incompetencia velofaríngea.

♦ **Microformas asociadas a Fisura Labial:**

Las fisuras del labio con o sin fisura palatina asociada, pueden estar presente con distinto grado de severidad. Las así llamadas microformas de fisura labial o formas frustradas han sido característicamente descritas con apariencia de fisura labial aislada. En general, se caracterizan por anomalías que exhiben distinto grado de penetración, estas características incluyen una mínima muesca a nivel del bermellón, una banda de tejido fibroso alrededor del borde libre del labio rojo hacia el piso de la nariz y/o un defecto del ala en el lado de la muesca y un defecto del músculo orbicular. Estas anomalías pueden ser sólo una sutil deformidad cosmética o pueden tener problemas funcionales asociados. Además clínicamente las microformas de fisura labial pueden exhibir todos o más de los siguientes rasgos: ensanchamiento del ala nasal, ausencia o deformación del incisivo lateral superior, defecto del hueso que rodea al incisivo lateral superior o anomalía del hueso del piso nasal (Seth y cols., 1995).

♦ **Microformas asociadas a Fisura palatina:**

Fisura Submucosa del Paladar "FSP":

Es considerada una expresión menor de la fisura palatina, sin embargo, algunos autores proponen que se trata de una entidad diferente (Villalobos, 1989).

También es llamada Fisura Palatina Submucosa u oculta, en donde las cinchas musculares del paladar blando no están unidas. No se observa fisura o puede existir sólo una úvula bífida con apenas una tela de mucosa que hace de puente sobre la línea media del paladar blando. Frente a un reflejo del vómito, los lados del paladar blando van a tender a retraerse y ensancharse, pero no se produce acción elevadora del mismo. El defecto fonológico en un caso así, puede ser tan grave como en la fisura que es completamente observable. En la fisura submucosa, puede palparse una escotadura en el borde posterior del paladar duro donde está ausente la espina nasal anterior. Considerando todas estas características, algunos autores como Kinnebrew y McTigue han propuesto los siguientes signos clínicos, como indicadores de una posible FSP: 1) regurgitación nasal; 2) otitis media crónica; 3) voz hipernasal con mala articulación; 4) úvula bífida o estriada; 5) rafe palatino translúcido; 6) paladar duro con una muesca palpable en el borde posterior; 7) triangulación muscular por encima de la elevación del paladar (Villalobos, 1989).

Úvula Bífida:

Es considerada una microforma de las fisuras del labio y/o del paladar, caracterizada por una bifurcación parcial o total de la úvula (Villalobos, 1989). Puede dirigir al examinador hacia la detección de una fisura submucosa.

4. Anomalías asociadas a fisuras labiopalatinas

Las fisuras labiopalatinas, suelen acompañarse de defectos en estructuras vecinas:

♦ *Dentarias:*

Las FLP afectan al normal desarrollo de dientes y de sus estructuras de soporte; así pueden observarse la ausencia de dientes (lateral y canino), dientes supernumerarios y alteraciones de la forma o de la mineralización de los mismos.

♦ *Nasales:*

El paciente con FLP unilateral se caracteriza por las siguientes anomalías: inclinación de la punta nasal hacia el lado no hendido, columela más corta y con la base dirigida hacia el lado hendido, orientación horizontal de la narina, ausencia del suelo de las fosas nasales, desviación del septo nasal, entre otras.

Mientras que un paciente con FLP bilateral, presenta las siguientes características: punta bifida, columela corta y de base ancha, narinas horizontales, ausencia del piso nasal, entre otras.

♦ *Oclusales:*

Maloclusión esquelética clase III, por retrusión maxilar, que se puede ver acrecentada por procedimientos quirúrgicos agresivos o inapropiados sobre el maxilar.

♦ *Otológicos:*

La afección del tensor y elevador del velo del paladar permiten comunicación de la trompa de Eustaquio con la nasofaringe. Así puede aparecer otitis media, que puede conducir a su vez, a sorderas de conducción.

♦ *Fonación:*

Dificultad en la pronunciación de las consonantes p, b, t, d, k..

Por todo ello es necesario un tratamiento multidisciplinario e interrelacionado, que involucre tanto al individuo afectado como a la familia de éste, para la aceptación y superación del problema.

III. OBJETIVOS

Diago

El Seminario de Tesis desea cumplir con los siguientes objetivos:

Generales

- 1.- Determinar la participación de factores genéticos y/o ambientales en la aparición de fisuras labiopalatinas.
- 2.- Obtener y analizar información de variables epidemiológicas relacionadas con fisuras labiopalatinas en una muestra de fisurados de la Quinta Región.

Específicos

- 1.- Conocer o establecer el comportamiento de factores ambientales en distintos tipos de fisurados.
- 2.- Conocer o establecer el comportamiento de factores epidemiológicos en distintos tipos de fisurados.
- 3.- Establecer el comportamiento de factores ambientales, epidemiológicos y genéticos.
- 4.- Acumular información pertinente para ser usada por un centro de pacientes que presenten fisuras labiopalatinas.
- 5.- Promover el establecimiento de programas de tratamiento y rehabilitación.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

A. PLANIFICACIÓN

1. Universo

Se consideró como tal, al conjunto de pacientes con malformaciones congénitas craneofaciales bajo tratamiento integral en el Hospital de Niños y Cunas de Viña del Mar.

2. Muestra

En los registros de este hospital se contaba con un número de propósitos cercano a 70, sin embargo, sólo se logró entrevistar y examinar a 51 propósitos, descartándose posteriormente para los análisis, 2 pacientes con microtia y un paciente con secuencia de Pierre Robin, por no interesar éstos, a los objetivos específicos de la investigación.

La edad de la muestra fluctúa entre 20 días y 40 años, y se encuentra en distintas etapas de su rehabilitación.

Además se examinaron 96 pacientes, que correspondieron a parientes de primer grado, entre ellos, padre, madre, y hermanos (as), con el fin de observar en ellos algunas de las variables que se consideraron en los propósitos.

3. Especificación de las variables

Las variables fueron divididas en datos del propósito, historia gineco-obstétrica de la madre, y datos familiares del padre y de la madre.

Se definió como propósito al individuo afectado a través del cual la familia comienza a ser estudiada, también se le denomina probando (Emery y Mueller., 1992).

Las variables estudiadas pertenecientes al propósito fueron:

- ♦ Sexo: masculino y femenino.
- ♦ Peso y Talla al nacer: como dato epidemiológico que permite realizar comparaciones con otros estudios poblacionales.
- ♦ Tipo de malformación: con el fin de identificar y localizar la malformación del individuo.

Existencia de otras malformaciones: para poder diferenciar propósitos aislados de los sindrómicos. Para ello se consideraron todas aquellas manifestaciones o alteraciones de menor grado relacionadas con la anomalía, como polidactilia, clinodactilia, alteración de genitales, alteraciones en mamas, alteraciones en miembros, y en algunos casos la descripción de un conjunto de malformaciones asociadas a síndromes.

Como información para determinar la presencia de un componente genético, de la malformación, se analizaron:

- ◆ Fenotipo materno: normal o alterado.
- ◆ Edad materna: al momento del nacimiento del propósito.
- ◆ Edad del padre: al momento del nacimiento del propósito.
- ◆ Existencia de otras malformaciones en hermanos, iguales o distintas a las del propósito: se consideraron como malformaciones iguales aquellas submanifestaciones de la afección, entre ellas: úvula bífida, fisura submucosa del paladar, cicatriz en philtrum, cicatriz en alas nasales, tabique nasal bífido.

Además para determinar si la fisura fue causada por la exposición de la madre en el primer trimestre del embarazo a algún factor teratogénico ambiental, se clasificaron éstos en cuatro categorías:

- ◆ Stress: situaciones emocionales fuertes durante esta etapa.
- ◆ Hemorragias: como signo de abortos.
- ◆ Medicamentos: ingeridos durante este tiempo.
- ◆ Enfermedades con episodios febriles

En la historia gineco-obstétrica de la madre, se analizaron variables que entregaron un indicio de la capacidad gestacional de ésta:

- ◆ Semanas de gestación del propósito: se relaciona directamente con el peso y talla del propósito.
- ◆ Paridad: posición del propósito en la hermandad.
- ◆ Número de embarazos.
- ◆ Número de nacidos vivos.
- ◆ Número de abortos.

Finalmente en la historia familiar del padre y la madre se analizó:

- ◆ Origen de abuelos paternos y maternos: fueron agrupados en aquellos provenientes de la Quinta Región, Norte, Sur y Región Metropolitana.

B. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recibió una instrucción teórica por parte del docente guía para conocer los aspectos generales de la fisuras labiopalatinas. Con dicha información se confeccionó una ficha para la recolección de datos, que fue corregida, puesta a prueba, luego de esto modificada, finalmente aceptada y en su forma final se entrega como anexo.

La ficha consideró un mayor número de antecedentes que los analizados en la investigación, debido a que la información obtenida será utilizada para confeccionar una base de datos en el Centro de asesoramiento de pacientes fisurados creado recientemente en el Hospital de Niños y Cunas de Viña del Mar.

Los datos fueron tomados en la clínica odontológica del Hospital de Niños o en el box de uno de los médicos de este Hospital.

Las variables fueron obtenidas por interrogatorio directo a la madre y en algunos casos del padre, anamnesis y examen clínico fenotípico de los propósitos y parientes de primer grado. En estas acciones participaron dos equipos, el involucrado en esta investigación y el perteneciente al Seminario de tesis sobre aspectos dentarios de los individuos fisurados. Se debe enfatizar que los exámenes se realizaron con la presencia de los cinco integrantes más el docente guía y en algunos casos con la participación de al menos uno de los integrantes de cada equipo. Las discrepancias encontradas al momento del examen clínico fenotípico, fueron solucionadas con la participación de los integrantes presentes.

El examen clínico fenotípico fue realizado bajo iluminación natural, con el paciente de pie o sentado, con la cabeza erguida y la mirada puesta en un punto fijo, generalmente en la nariz del operador. Como complemento se utilizaron elementos para el examen como baja-lengua y regla milimetrada.

C. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis, los tipos de fisuras que se dividieron en sindrómicos y aislados fueron analizados por separado e interrelacionados, además los casos de propósitos con parientes de primer y segundo grado que presentaban malformaciones iguales o malformaciones iguales pero con menor severidad, fueron considerados como casos con agregación familiar.

Para las variables cuantitativas se trabajó con los promedios y con las desviaciones típicas de ellos, mientras que las variables cuantitativas discretas fueron analizadas en porcentaje, expresando el valor de cada clase sobre el total y su cociente multiplicado por 100.

V. RESULTADOS

modificado

Tabla I: Distribución de los 48 propósitos examinados separados por sexo, tipo de fisura : FP, FL(P), sindrómica o aislada y existencia o no de agregación familiar.

	FP				FL(P)				TOTAL
	AISLADA		SINDROM		AISLADA		SINDROM		
	AG -	AG+	AG -	AG+	AG -	AG+	AG -	AG+	
HOMBRE	1	0	1	1	12	4	5	4	28
MUJER	1	1	0	0	8	6	2	2	20
TOTAL	2	1	1	1	20	10	7	6	48
	3		2		30		13		

La heterogeneidad de la distribución de los datos de los 48 propósitos es alta, aún sin considerar en las Fisuras Palatinas los tres tipos incluidos: totales, del paladar blando y del paladar duro y en las Fisuras Labiopalatinas, la separación entre Fisura Labial y Fisura Labial con Paladar y la localización de ellas: izquierda, derecha y bilateral. Todo ello hace necesario que los análisis siguientes se realicen sobre 4 categorías de Fisuras Labiopalatinas:

- Fisura labial con o sin paladar aislada en hombres: FL(P)AH.
- Fisura labial con o sin paladar sindrómica en hombres: FL(P)SH.
- Fisura labial con o sin paladar aislada en mujeres: FL(P)AM.
- Fisura labial con o sin paladar sindrómica en mujeres: FL(P)SM.

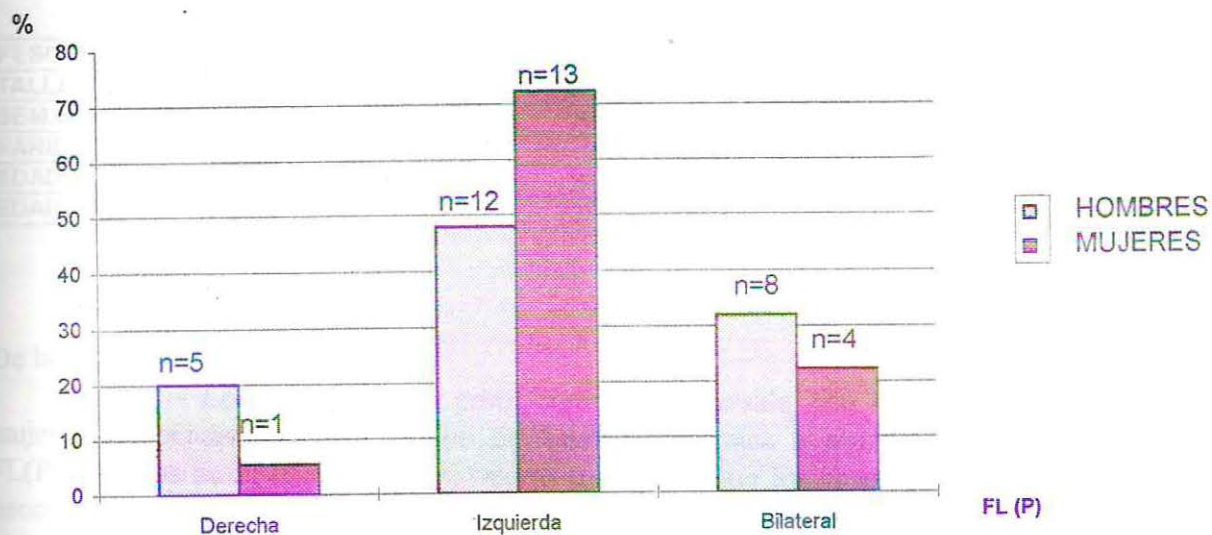
Más adelante en el texto, los casos de FP, se analizarán en conjunto en los resultados o en la discusión, y cuando se encuentre necesario considerarlas para las variables más relevantes. También se comentará acerca de la localización de las Fisuras Labiopalatinas.

En todo caso, la tabla muestra que:

- Existe un mayor número de hombres afectados que de mujeres afectadas.
- Las FL(P) son más frecuentes que las FP.
- Las Fisuras aisladas son más frecuentes que las sindrómicas.
- Los casos con agregación familiar son menos que los casos sin agregación

familiar.

Gráfico 1: Distribución (n y %) de FL(P) por sexo y lado afectado.



Del gráfico se desprende que, el lado afectado en mayor proporción es el izquierdo, con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres, mientras que los casos bilaterales ocupan el segundo lugar en la frecuencia, siendo éstos, más frecuentes en los hombres.

Tabla II: Distribución de variables epidemiológicas en individuos afectados, separados por sexo y tipo de malformación.

	FL(P) AH		FL(P) SH		FL(P) AM		FL(P) SM	
	n=16		n=9		n=14		n=4	
	\bar{x}	dt	\bar{x}	dt	\bar{x}	dt	\bar{x}	dt
PESO (GRS.)	3365,0	493,4	3321,0	795,5	3051,0	460,0	2960,0	825,0
TALLA (CM.)	50,3	2,4	51,2	3,5	49,2	2,0	48,2	4,2
SEM.GESTACION	39,1	1,2	38,4	2,1	38,7	2,4	38,5	1,9
PARIDAD	2,2	1,6	2,7	2,2	2,1	0,9	1,8	0,5
EDAD M,ADRE	28,4	6,7	27,9	5,5	28,9	8,1	24,8	6,0
EDAD PADRE	31,5	5,2	27,7	5,5	29,9	7,0	28,0	5,7

De la tabla se deduce que:

- Los promedios de peso, como era esperable, son mayores en hombres que en mujeres independientemente del tipo de fisura (sindrómica o aislada). Además, los casos de FL(P)SH y los de FL(P)SM, tienen valores más bajos que los casos aislados. Además hay que hacer notar que en las categorías de fisurados sindrómicos, la desviación típica es mucho mayor que en los pacientes con fisura aislada.

- La talla es mayor en hombres que en mujeres, pero la diferencia entre FL(P) sindrómica y aislada se da sólo en mujeres, presentando las FL(P)SM una menor talla. También en esta variable la desviación típica de individuos sindrómicos, tanto en hombres como en mujeres es mayor que la de individuos aislados.

- El tiempo de gestación en los casos sindrómicos para ambos sexos es menor.

- Los FL(P)S son de paridad más alta, mientras que las FL(P)SM son de paridad más baja. En todo caso, la paridad es baja, estando alrededor del segundo hijo.

- Las edades de las madres al nacimiento de los propósitos son casi idénticas en FL(P)AH y FL(P)AM, pero las madres de las FL(P)SM tienen un promedio mucho más bajo que la de los otros tres grupos. Las edades de los padres, en cambio, son mayores en FL(P)AH y FL(P)AM, encontrándose el mayor valor en padres de FL(P)AH.

Tabla III: Variables relacionadas con la capacidad gestacional de la madre.

	FL(P) AH		FL(P) SH		FL(P) AM		FL(P) SM	
	n=16		n=9		n=14		n=4	
	\bar{x}	<i>dt</i>	\bar{x}	<i>dt</i>	\bar{x}	<i>dt</i>	\bar{x}	<i>dt</i>
Nº EMBARAZO	3,1	2,4	3,6	2,6	3,2	1,1	2,5	1,3
Nº NAC. VIVOS	2,7	1,8	3,0	1,9	2,7	1,3	2,3	1,0
Nº ABORTOS	0,4	0,8	0,4	0,5	0,5	0,9	0,3	0,5

La tabla muestra que :

- El promedio de embarazos de las madres de FL(P)SM es el más bajo de todos (menos de 3), además en las madres de los FL(P)SH y FL(P)AH la desviación típica es el doble que la de las madres de las FL(P)SM y FL(P)AM.
- El más bajo número de nacidos vivos se presenta en las madres de las FL(P)SM.
- El más bajo número de abortos se presenta en las madres de las FL(P)SM, mientras que el valor más alto de abortos se encuentra en las madres de las FL(P)AM.

Tabla IV: Datos totales y porcentajes de a.-) fenotipos normales (N) y alterados (A) de madres de los propósitos, y b.-) de malformaciones en hermanos de los mismos: sin malformaciones (NO), con malformaciones iguales (SI =), con malformaciones distintas (SI ≠).

	FENOTIPO MADRE				MALFORM. HERMANOS				
	N	%N	A	%A	SI =	%	SI =	%	NO
FL(P) AH	9	56,3	7	43,7	1	6,6	2	13,4	12
FL(P) SH	5	55,5	4	44,5	1	14,3	2	28,6	4
FL(P) AM	8	57,1	4	42,9	1	7,1	3	21,4	10
FL(P) SM	1	25,0	3	75,0	1	25,0	1	25,0	2

Los resultados de esta tabla muestran que:

- El número de madres con fenotipo alterado, independientemente de la categoría, no es bajo, encontrándose el valor más alto en las madres de FL(P)SM.
- El porcentaje de los hermanos con malformaciones es siempre mayor en los hermanos de FL(P)SH y FL(P)SM, en comparación con los hermanos de propósitos con FL(P) aislada. Por otro lado, el porcentaje de hermanos con malformaciones distintas a las fisuras, es mayor que el porcentaje de hermanos con malformaciones iguales, encontrándose el valor mayor de malformaciones iguales en FL(P)SM y el valor mayor de malformaciones distintas en FL(P)SH.

Tabla V: Exposición y tipo de noxas en las madres de los propósitos en los cuatro primeros meses de embarazo.

	NOXAS				TIPOS			
	NO	%	SI	%	STR	HEM	MED	ENF
FL(P) AH	9	60,0	6	40,0	2	1	1	2
FL(P) SH	3	33,4	6	66,6	4	1	0	1
FL(P) AM	9	64,2	5	35,8	2	0	3	0
FL(P) SM	4	100,0	0	0,0	0	0	0	0

Clase: STR: Stress.

HEM: Hemorragia.

MED: Medicamentos.

ENF: Enfermedad.

De la tabla se desprende que, la frecuencia de mujeres expuestas a noxas durante los cuatro primeros meses de embarazo no es baja, con excepción de las madres de FL(P)SM que es igual a cero. El mayor valor se encuentra en las madres de FL(P)SH. La noxa más frecuente es el Stress.

Tabla VI: Origen geográfico de abuelos paternos y maternos de los propósitos.

	ABUELOS PATERNOS					ABUELOS MATERNOS				
	V	S	N	RM	Ext	V	S	N	RM	Ext
FL(P) AH	7	2	2	3	2	11	2	0	4	0
FL(P) SH	2	3	0	0	2	5	2	0	1	0
FL(P) AM	6	1	0	1	0	8	4	3	1	1
FL(P) SM	3	2	0	0	0	3	1	2	1	0

Clase: V: Quinta Región.

S: Zona Sur.

N: Zona Norte.

RM: Región Metropolitana.

Ext: Extranjero.

La tabla señala que en general, para todas las categorías la Quinta Región es el lugar de origen más frecuente, seguida de la Zona Sur.

Al examinar la totalidad de las genealogías que se presentan como anexo, se encuentra que en los pacientes con agregación familiar, salvo en dos casos, se puede suponer un patrón de herencia Mendeliano: uno corresponde a un caso autosómico dominante (genealogía 029, ver anexo B), y el otro corresponde a un síndrome "síndrome de Von Wauden" (genealogía 025, ver anexo B), además, se encontró un síndrome que no se pudo definir claramente debido a las múltiples reparaciones quirúrgicas, en todo caso, se trataba de un "síndrome labio naso palato ocular" cuyo mecanismo de herencia desconocemos y no estamos en condiciones de determinar.

De los 17 casos con agregación familiar, en 6 de ellos, se encontró pacientes con fisuras iguales o distintas a la del propósito, pero en todas (17), existía agregación familiar, por la submanifestación de fisuras en distintos parientes.

VI. DISCUSIÓN

Se debe enfatizar que debido a que los pacientes no estaban bajo control o atención dentro de la Facultad de Odontología, sino que se encontraban bajo tratamiento en el Hospital de Niños, existió dificultad para la recolección de los datos, por no acudir a las citas, por olvido o desconocimiento de la información, por la falta de interés que mostraron algunos padres de los propósitos en la investigación, y más aún, por la reticencia de algunos propósitos y de parientes de éstos al examen. Otro factor limitante fue la edad de los propósitos, ya que en algunos casos, no se pudo interrogar a la madre de éstos, o ella no recordaba datos epidemiológicos del interesado. Por este motivo, en algunos casos, no siempre en todas las categorías analizadas existe una concordancia en el número de datos.

Antes de comenzar la discusión de los resultados se debe señalar que los valores y las tendencias en el grupo de mujeres con fisura labial con o sin paladar sindrómica, deben ser consideradas como indicativas, porque es un grupo formado sólo por cuatro individuos.

Con respecto al conjunto de variables examinadas podemos señalar lo siguiente:

Los valores de los datos concuerdan plenamente con los resultados epidemiológicos de otros estudios poblacionales, ya que en nuestra muestra la distribución por sexo para la FL(P) fue mayor en hombres que en mujeres, al igual que en la investigación de Bonaiti y cols., en 1982, no sucede lo mismo con las FP, que muestran una distribución de tres hombres y dos mujeres, mientras que dicho autor encontró una distribución de 2:1, a favor de las mujeres, esta diferencia puede deberse al reducido número de propósitos con esta afección dentro de nuestra muestra. Otros datos concordantes con los descritos en la literatura, son la mayor frecuencia de FL(P) que de FP, el mayor número de fisuras aisladas que de fisuras sindrómicas y el mayor porcentaje de fisuras del lado izquierdo (Bonaiti y cols., 1982).

Los casos de FL(P) con agregación familiar son menores a los casos de FL(P) sin agregación familiar, lo cual no concuerda con lo descrito por algunos autores, como Calzolari y cols., (1988) quien relata una historia familiar positiva en la mayoría de los casos de FL(P).

El peso promedio de las cuatro categorías es superior a 3.000 gramos, excepto en las FL(P)SM, las cuales presentan valores menores. El peso promedio de las otras tres categorías es considerado normal según datos estadísticos de 1993 del Hospital G. Fricke de Viña del Mar. Esto no concuerda con lo descrito por Villalobos (1989), quien describe que existe una mayor frecuencia de individuos fisurados que nacen con pesos inferiores a 2.500 gramos.

La talla al nacer en las cuatro categorías de la muestra no es significativamente menor, lo cual no concuerda con autores como Villalobos (1989), quien describe que individuos con FLP aislada y sindrómica presentan frecuentemente tallas inferiores a 48 cm.

Debería esperarse que los casos sindrómicos fueran de menor tiempo de gestación, de paridades más altas, de madres con mayor edad y con mayor número de embarazos, sin embargo, en la muestra estos datos son contrarios a lo esperado, lo cual podría estar dado por la mayor heterogeneidad en cuanto a factores predisponentes de algún tipo: genéticos y/o ambientales.

La edad del padre es heterogénea, por lo que no se puede relacionar con alguna característica de ella en la muestra.

Se debería esperar que las madres de individuos con Fisuras sindrómicas, presentaran un mayor número de abortos, sin embargo, esto no ocurre, por lo que no se puede establecer la existencia de algún factor que influya negativamente en el proceso gestacional del individuo.

El fenotipo cráneo facial de las madres, independientemente del tipo de fisuras se presenta alterado, observándose que a una mayor complejidad de la malformación existe una mayor alteración lo que indicaría la presencia de algún factor predisponente en estas madres para la afección. Del mismo modo, el mayor número de fenotipos alterados en madres de FL(P)SM, sólo es indicativo.

Los casos de Fisuras sindrómicas presentan un mayor porcentaje de malformaciones en hermanos, lo que podría indicar la presencia de factores establecidos en la familia, no pudiendo determinarse si son de naturaleza genética o ambiental.

En el análisis del tipo de noxa que pudo afectar a las madres de los propósitos en los cuatro primeros meses del embarazo, no se puede establecer con claridad si su efecto es el que determina la aparición de la malformación. En el único caso que podría existir un efecto deletéreo sería en aquellas madres sometidas a stress: presiones sobre ellas de distinta naturaleza como agresión física, problemas de desempleo, problemas familiares, entre otras; esto concuerda con estudios realizados en ratas que han demostrado que el stress puede causar Fisuras (Palomino y cols., 1995).

A pesar de que no se obtuvo el origen de todos los abuelos, se puede establecer que desde el punto de vista biológico la muestra es representativa de la Quinta región.

De los cinco casos de Fisura Palatina, dos formaban parte de un Síndrome, otro (genealogía 001, ver anexo B) presentaba agregación familiar con distintos tipos de Fisuras Labiopalatinas, lo que permite suponer que existen antecedentes genéticos en su aparición, esto no concuerda con los datos entregados por Calzolari y cols. (1988), pero si concuerdan con lo descrito por Rollnick y Kaye (1986).

Al analizar la localización de las FLP, se puede deducir que la bilateralidad no aumenta el riesgo genético, porque sólo se encontró un caso con agregación familiar, por lo tanto, no sería distinto a los casos unilaterales.

Al comentar los casos con agregación familiar se puede decir, que el análisis genealógico de los pacientes con agregación familiar (salvo en dos excepciones), entrega información que no permite asegurar de forma clara un mecanismo de transmisión hereditario definido. No obstante esto, en las 17 familias deben existir por las manifestaciones fenotípicas de sus miembros, un componente genético importante, cuya magnitud no estamos en condiciones de dilucidar en estos momentos.

VII. CONCLUSIONES

La muestra es representativa de la Quinta región, por lo que los resultados encontrados pueden servir de referencia para futuros estudios sobre la materia, o como antecedentes epidemiológicos, genéticos y clínicos.

Las Fisuras Labiopalatinas presentan heterogeneidad en su expresión.

El análisis global de las variables consideradas permite suponer que en la etiología de las fisuras de esta muestra hay factores genéticos y ambientales involucrados, sospechándose sólo en algunos casos de un factor genético predisponente.

En algunos propósitos, los familiares de primer grado muestran submanifestaciones de las Fisuras, lo que hablaría en pro de la existencia de factores genéticos en algunas familias.

En los casos de Fisuras Palatinas el supuesto de que existen factores genéticos es mayor que en los otros casos de fisurados.

El análisis de variables que pueden ser consideradas como noxas, no fueron informativas respecto a la etiología de las fisuras.

Algunas variables epidemiológicas de esta muestra, se comportan de igual manera que en otras poblaciones humanas.

La investigación realizada permitió acumular información para el centro de pacientes con fisuras labiopalatinas, creado recientemente en el Hospital de Niños y Cunas de Viña del Mar. Dicha información será utilizada para el desarrollo del centro, para algunos tratamientos y para intentar un asesoramiento genético, es decir, comunicar a los propósitos y a su familia los riesgos de recurrencia que la afección puede tener en ellos.

En el contacto con los propósitos y sus familias en las reuniones conjuntas organizadas en el Hospital, así como el contacto con profesionales interesados en la materia, se piensa, que se logro promover el tratamiento y la rehabilitación de los individuos afectados, ya que al finalizar esta investigación la formación del centro de asesoramiento de fisurados ya es un hecho, lo que demuestra que dichos pacientes, sus familias, y los profesionales relacionados entendieron la necesidad de un tratamiento multidisciplinario y continuo en el tiempo y por un lapso de varios años.

VIII. SUGERENCIAS

Es fundamental ampliar en la Quinta Región la participación de profesionales preparados e interesados en el tema, para aumentar el conocimiento del estado actual del problema de los fisurados en cuanto a etiología y heterogeneidad clínica, ya que la información con que se cuenta es parcial e incompleta.

En el diseño de nuevas investigaciones, sería oportuno que los profesionales presentaran algún grado de acercamiento directo sobre los pacientes, para que el investigador no esté sujeto a la voluntad de éstos en la obtención de la información requerida.

Es necesario en nuestro país crear nuevos centros e impulsar tratamientos integrales en los individuos afectados, que incluyan una acción multidisciplinaria en conjunto con un asesoramiento genético que permita establecer riesgos de recurrencia para cada caso en particular.

El tratamiento oportuno que involucre la colaboración de pediatras, cirujanos, odontopediatras, ortodoncistas, prostodoncistas, foniatras, psicólogos y una cantidad de especialistas médicos para cada caso en particular, en conjunto con la colaboración familiar, pueden minimizar las consecuencias negativas del defecto, transformando a dicho niño en un individuo normal.

IX. RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es establecer algunas variables etiológicas y epidemiológicas, involucradas en la aparición de fisuras labiopalatinas.

El estudio fue realizado sobre 48 propósitos, pertenecientes a la Quinta Región y controlados en el Hospital de Niños y Cunas de Viña del Mar. Además de ésto, se examinaron a 96 parientes de primer grado: madre, padre y hermanos (as). En todas estas personas, se obtuvo información clínica, historia gineco-obstétrica de la madre, familiar y epidemiológica..

Los datos de la muestra corroboran la heterogeneidad etiológica, epidemiológica, y clínico genética de la malformación, encontrándose distintos tipos de fisuras, casos con agregación familiar o sin ellos, y casos de fisuras sindrómicas o aisladas.

Se concluye, que las características genéticas y epidemiológicas encontradas, no son distintas en general, a las descritas en otros estudios realizados en poblaciones de otros países.



X. BIBLIOGRAFÍA

Abbott, B.D.; Birnbaum, L.S. (1991): TCDD Exposure of Human Embryonic Palatal Shelves in Organ Culture Alters the Differentiation of Medial Epithelial Cells. *Teratology*. 43: 119-32.

Aguirre, A. (1986), Desarrollo de la Cara, Cavidad Bucal y Formaciones Anexas. En: *Histología y Embriología del Sistema Estomatognático*, M. A. Montenegro, C. Mery, A. Aguirre, Eds., Santiago: Facultad de Odontología. Universidad de Chile, pp. 7-29.

Ardinger, H. H.; Buetow, K. H.; Bell, G. I.; Bardach, J.; Van Demark, D. R.; Murray, J.C (1989): Association of Genetic Variation of the Transforming Growth Factor Alpha Gene with Cleft Lip and Palate. *Am J Hum Genet*. 45: 348-53.

Aylsworth, M. D. (1985): Genetic Considerations in Clefts of the Lip and Palate. *Clin Plast Surg*. 12: 533-542.

Blanco, C.; Cifuentes, O.; Miranda, C.; Rameau, M.; Muñoz, M.; Jara, S. (1992): Familial Association of Epilepsy and Cleft Palate: an Expression of common Genetic Factors or a Theratogenic Effect of the Epilepsy Genotype?. *Rev Med Chil*. 120: 978-985.

Blanco, R.; Palomino, H.; Rameau, Mx.; Iñiguez, V.; Ruiz, A.; Jara, L. (1993): Evidencia de un Gen Mayor en la Susceptibilidad a la Fisura Velopalatina mediante Análisis Segregacional en la Población Chilena. *Rev Med Chil*. 121: 1258-68.

Bonaiti, C.; Briard, M. L.; Feingold, J.; Pavy, B.; Psaume, J.; Migne-Tufferaud, G.; Kaplan, J. (1982): An Epidemiological and Genetic Study of Facial Clefting in France. I Epidemiology and Frequency in Relatives. *J Med Genet*. 19: 8-15.

Burman, N.; B. D. S. (1985): A Case: Control Study of Oro-Facial Clefts in Western Australia. *Aust Dent J*. 30: 423-429.

Calzolari, E.; Milan, M.; Cavazzuti, G. B.; Cocchi, G.; Gandini, E.; Magnani, C.; Moretti, M.; Garani, G. P.; Salvioli, G. P.; Volpato, S. (1988): Epidemiological and Genetic Study of 200 Cases of Oral Cleft in the Emilia Romagna Region of Northern Italy. *Teratology*. 38: 559-564.

Carter, C O. (1969): Genetics of Common Disorders. *Br Med Bull*. 25: 52-7.

Chung, S.; Bixler, D.; Watanabe, T (1986): Segregation Analysis of Cleft Lip with or without Cleft Palate: a comparison of Danish and Japanese data. *Am J Hum Genet*. 39: 603-11.

Clementi, M.; Tenconi, R.; Collins, A.; Calzolari, E.; Milan, M. (1995): Complex Segregation Analysis in a sample of consecutive Newborns with Cleft Lip with or without Cleft Palate in Italy. *Hum Hered*. 45: 157-164.

Czeizel, A.E. (1995): Nutritional Supplementation and Prevention of Congenital Abnormalities. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 7: 88-94.

Dansky, L. V.; Rosenblatt, D.S.; Andermann, E. (1992): Mechanisms of Teratogenesis: Folic Acid and Antiepileptic Therapy. *Neurology.* 42: 32-42.

Domenais, F.; Bonaiti, C.; Briard, M.; Feingold, J. (1987): An Epidemiological and Genetic Study of Clefting in France II. Segregation Analysis. *J Med Genet.* 32: 129-32.

Durner, M.; Greenberg, D.A.; Escueta, A.V. (1992): Is there a Genetic relationship between Epilepsy and Birth Defects?. *Neurology.* 42: 63-7.

Emery, A.; Mueller, R. (1992), *Glosario. Principios de genética médica*, Churchill Livingstone, España, pp. 387.

Gorlin, R. J. (1991): Abstracts. *Am J Hum Genet.* 49:69.

Hujoel, P.; Bollen A.; Mueller, B. (1992): First-Year Mortality among Infants with Facial Clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 29: 451-455.

Jara, L.; Blanco, R.; Chiffelle, I.; Palomino, H.; Curtis, D. (1993): Fisura Labio Palatina en Población Chilena: Asociación con Polimorfismo BamHI del Gen Factor Transformante del Crecimiento Alfa (TGFA). *Rev Med Chil.* 121: 390-395.

Joschko, M.; Dreosti, Y. E.; Tulsi, R. S. (1991): The Teratogenic Effects of Nicotine in vitro in Rats: a Light and Electron Microscope Study. *Neurotoxicol. Teratology.* 13: 307-16.

Katz, R. A. (1988): Effect of Diazepam on the Embryonic Development of the Palate in the Rat. *J. Craniofac Genet Dev Biol.* 8: 155-66.

Kelly, T. H.; Rein, M.; Edwards, P. (1984): Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *Am J Med Genet.* 19: 451-58.

Kruger, G. (1987), Labio y Paladar Fisurados. En: *Cirugía Buco Maxilo facial*, Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, pp. 401-419.

Langman, J. (1982), Cabeza y Cuello. En: *Embriología Médica*, Williams y Wilkins, Eds., Buenos Aires: Médica Panamericana, pp. 266-283.

Libretto, S. E. (1995): Review of the Toxicology of Beclomethasone Dipropionate. *Arch Toxicol.* 69: 509-25.

- Marazita, M. L.; Spence, A.; Melnick, M. (1983): Genetic Analysis of Cleft Lip with or without Cleft Palate in Danish Kindreds. *Am J Med Genet.* 35: 816-26.
- Marazita, L.; Goldstein, M.; Smalley, L. (1996): Cleft Lip with or without Cleft Palate: Reanalysis of a Three-generation Family Study from England 1986. *Genet Epidemiol.* 3: 335-42.
- Melnick, M.; Bixler, D.; Fogh Andersen, P. (1980): Cleft Lip / Palate: An Overview of the Literature and Analysis of Danish Cases Born Between 1941 and 1968. *Am J Med Genet.* 6: 83-97.
- Montenegro, M. A.; Palomino, H.; Palomino, H. M. (1995): The Influence of Earthquake Induced Stress on Human Facial Clefting and its Simulation in Mice. *Arch Oral Biol.* 40: 33-7.
- Nazer, J.; Valenzuela, C.; y Cordero, A. (1975): Frecuencias de Malformaciones Congénitas Externas y su Relación con Algunas Variables Biológicas. *Rev Pediatría.* 18: 37-41.
- Nazer, J.; Díaz, M. V.; Díaz, G. V. (1980): Malformaciones Congénitas: VI Labio leporino y/o Paladar Hendido. *Rev. Pediatría.* 23: 11-17.
- Nomura, T.; Tanaka, S.; Kurokawa, N.; Shibata, K.; Nakajima, H.; Kurishita, A.; Hongyo, T.; Ishii Y. (1996): Cytogenotoxicities of Sublimed Urethane Gas to the Mouse Embryo. *Mutat Res.* 369: 59-64.
- Oribe, J. (1987), Fisuras del Paladar Primario y del Secundario. En: *Cirugía Maxilo Facial.* Ed., Buenos Aires: López Libreros, pp. 169-186.
- Palomino, H.; Cerda, M.; y Camus, H. (1988): Atributos Maternos de los Fisurados del Hospital del Salvador Nacidos entre 1980 y 1985. I Reunión Anual, International Association for Dental Research, Sección Chilena, pp 28.
- Palomino, H.; Li, S. C.; Palomino, H. M.; Barton, S. A.; Chakraborty, R. (1991): Complex Segregation Analysis of Facial Clefting in Chile. *Am J Hum Genet.* 49:154.
- Peterka, M.; Tyrdek, M.; Likovsky, Z.; Peterkova, R.; Fara, M. (1994): Maternal Hypertermia and Infection as One of Possible Causes of Orofacial Clefts. *Acta Chir Plast.* 36: 114-8.
- Pietrzyk, J. J.; Rozanski, S.; Swisterska, E. (1985): Genetic Analysis of Cleft Lip and Cleft Palate in Southern Poland II. Complex Segregation Analysis. *Acta Antropogenética.* 9: 140-52.
- Raspall, G. (1997): Patología Quirúrgica de la Cara, Boca, Cabeza y Cuello. En: *Cirugía Maxilo Facial.* Ed., Madrid: Médica Panamericana, pp. 35-41.
- Robbins, (1990), Enfermedades de la Infancia. En: *Patología Estructural y Funcional, Cotran y Kumar,* Ed., Madrid: Interamericana, pp. 552-555.

Rollnick, B. R.; and Kaye, C. I.(1986): Mendelian Inheritance of Isolated Nonsyndromic Cleft Palate. *Am J Med Genet.* 24: 465-473.

Seth, R.; Thaller, M. D.; Taik Jong Lee, M. D. (1995): Microform Cleft Lip associated with a Complete Cleft Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 32: 247-250.

Shafer, W. G. (1987), Transtornos del Desarrollo de las Estructuras Bucales y Parabucales. En: *Tratado de Patología Bucal*, Ed.,México: Interamericana, pp. 3-85.

Shields, E. D.; Bixler, D.; Fogh-Andersen, P. (1981): Cleft Palate: A Genetic and Epidemiologic Investigation. *Clin Genet.* 20: 13-24.

Ten Cate, A.(1986), Embriología de la Cabeza, de la Cara y de la Cavidad Bucal. En: *Histología Oral*, Ed.,Buenos Aires: Médica Panamericana, pp, 31-64.

Toscano V., Fernández R., Cavalcanti F., Fragoso G. (1997): Malformaciones Congénitas asociadas con Fisura Labiopalatinas. Análisis de 22 casos. *Rev Odontológica Da Universidade de Santo Amaro.* 2: 15-18.

Villalobos, M. (1989): Hendiduras LabioPalatinas: Aspectos Epidemiológicos y genéticos en una Población Venezolana. *Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.* pp. 7-104.

Webster, W. S.; Ritchie, H. E. (1991): Teratogenic Effects of Alcohol and isotretinoin on Craniofacial Development: an Analysis of Animal Models. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 11: 296-302.

XI. ANEXOS

A.- FICHA CLÍNICA

Ficha Clínica Seminario de Tesis "Estudio Epidemiológico Familiar de individuos con MFC".

Universidad de Valparaíso
Facultad de Odontología
Facultad de Ciencias

Ficha n°: _____

Fecha: _____

I.- DATOS DEL PROPÓSITO

Nombre: _____

Sexo: F M

Fecha de nacimiento: ___ - ___ - ___ Edad: ___ años ___ meses

Gestación: ___ semanas Tipo de parto: _____

Peso al nacer: ___ grs. Talla al nacer: ___ cm.

Paridad: ___

Tipo de malformación: _____

Existencia de otras malformaciones: NO / SI: _____

Desarrollo psicomotor en relación a otros hermanos: ___ normal ___ adelantado ___ retrasado

Institución de nacimiento: _____

Institución donde se controla: _____

Ha sido examinado por un genetista?: NO / SI : Diagnóstico: _____

DESCRIPCIÓN ASPECTOS FENOTÍPICOS

Perfil: _____ Línea media: _____

Ojos: Forma: _____ Tamaño: _____

Región Malar: _____

Nariz: Forma: _____ Columnela: _____ Fosas nasales: _____

Orejas: Forma: _____ Tamaño: _____ Implantación: _____

Philtrum: _____ Labio Superior: _____ Labio inferior: _____

Paladar blando: _____ Paladar duro: _____

Observaciones: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Nº de hermanos	:																		
Sexo M / F (en orden)	:																		
Nº de hijos	:																		
Sexo M / F (en orden)	:																		

DATOS PARENTALES

	Apellidos	Lugar de origen
Padre	_____	_____
Madre	_____	_____
Abuelo Paterno	_____	_____
Abuela Paterna	_____	_____
Abuelo Materno	_____	_____
Abuela Materna	_____	_____

- Existencia de parientes paternos con malformaciones iguales al propósito SI NO
- Existencia de parientes paternos con malformaciones distintas al propósito SI NO
- Existencia de parientes maternos con malformaciones iguales al propósito SI NO
- Existencia de parientes maternos con malformaciones distintas al propósito SI NO

Si las preguntas anteriores son afirmativas, describir el tipo de malformación y la relación de parentesco exacta con el propósito: _____

B.- GENEALOGÍAS DE LOS CASOS CON AGREGACIÓN FAMILIAR

SIMBOLOGÍA

 HOMBRE  MUJER


 HOMBRE AFECTADO  MUJER AFECTADA

  EXAMINADOS NORMALES  PROPÓSITO

*  MALFORMACIONES CONGÉNITAS

 NARIZ DIVIDIDA

 CICATRIZ ALA DE LA NARIZ

 FENOTIPO FACIAL ALTERADO

 ABORTO

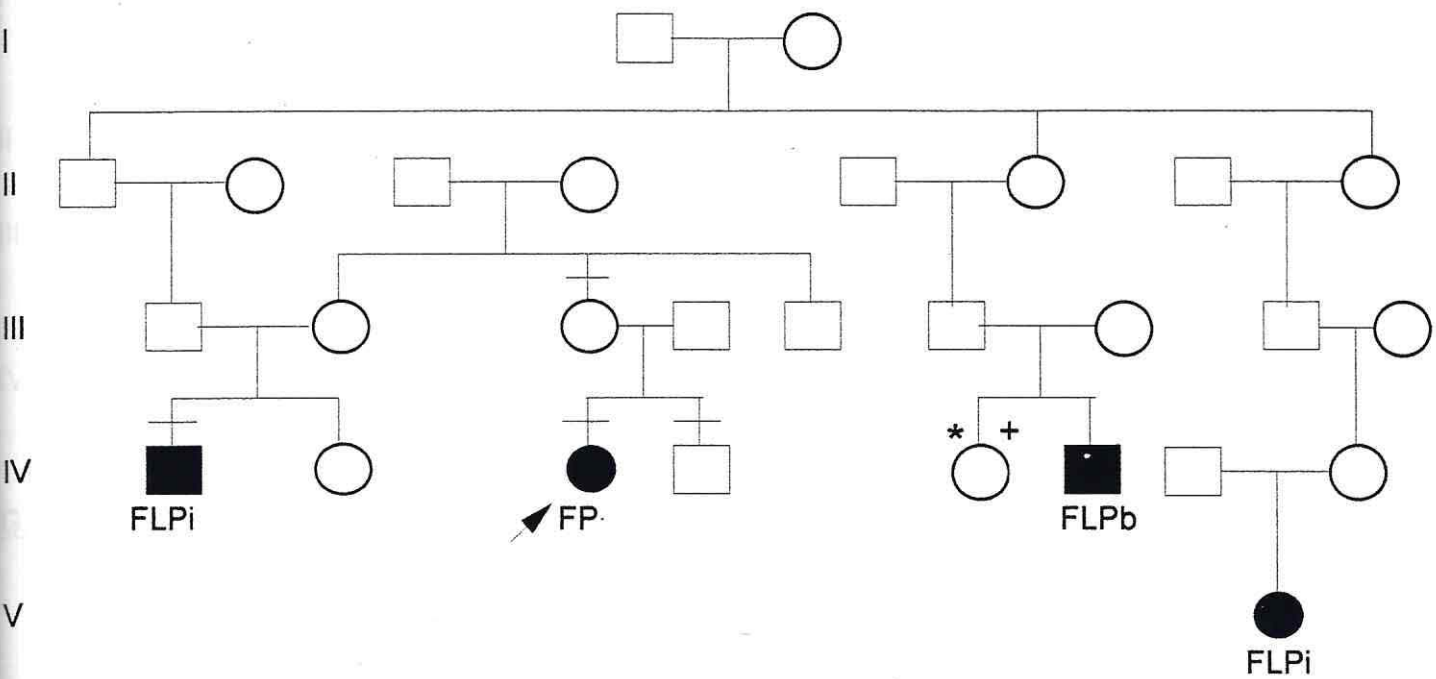
 CICATRIZ PHILTRUM

 ÚVULA BÍFIDA

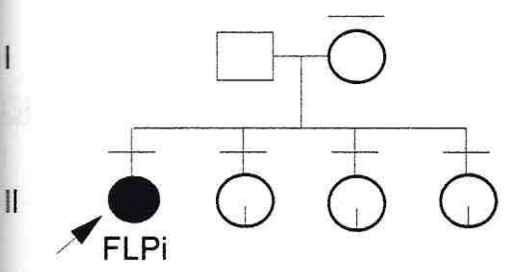
 SEXO DESCONOCIDO

TIPOS:	FP:	FISURA PALATINA	i:	IZQUIERDA
	FL:	FISURA LABIAL	d:	DERECHA
	FLP:	FISURA LABIOPALATINA	b:	BILATERAL

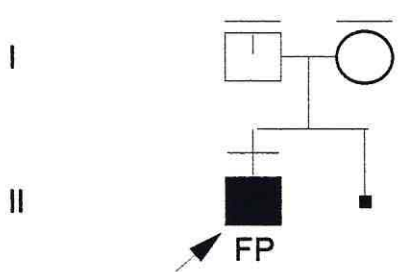
GENEALOGÍA 001



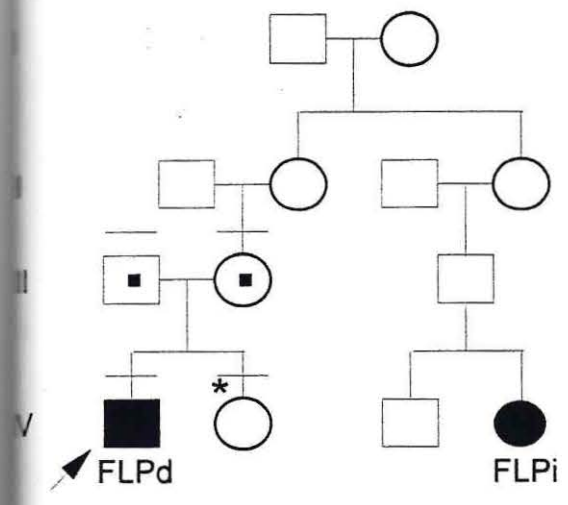
GENEALOGÍA 003



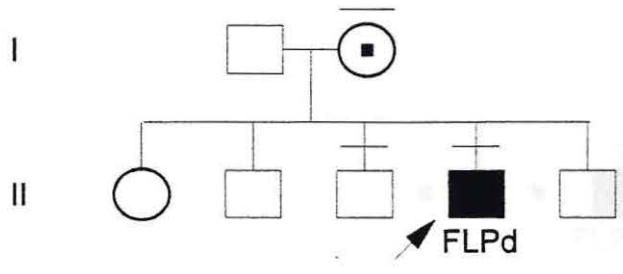
GENEALOGÍA 008



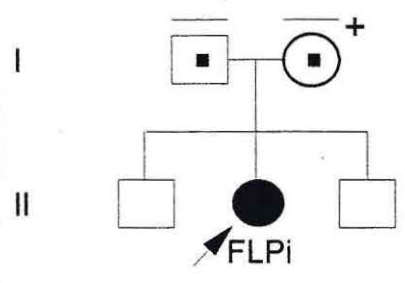
GENEALOGÍA 009



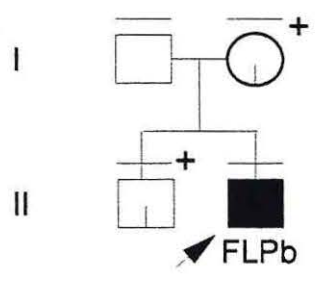
GENEALOGÍA 015



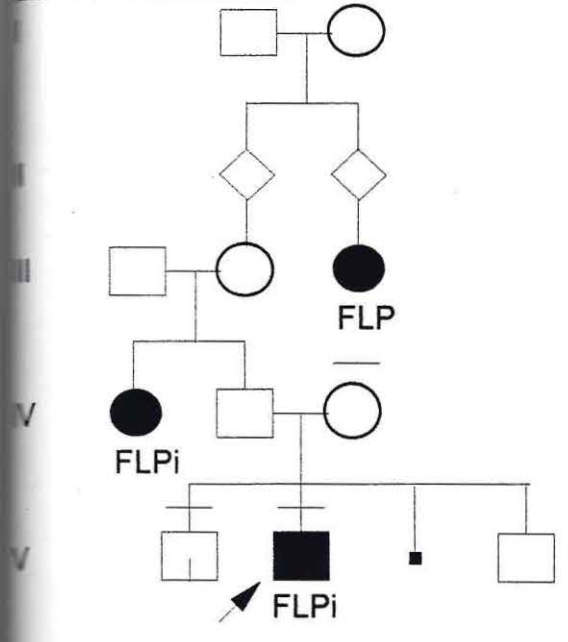
GENEALOGÍA 016



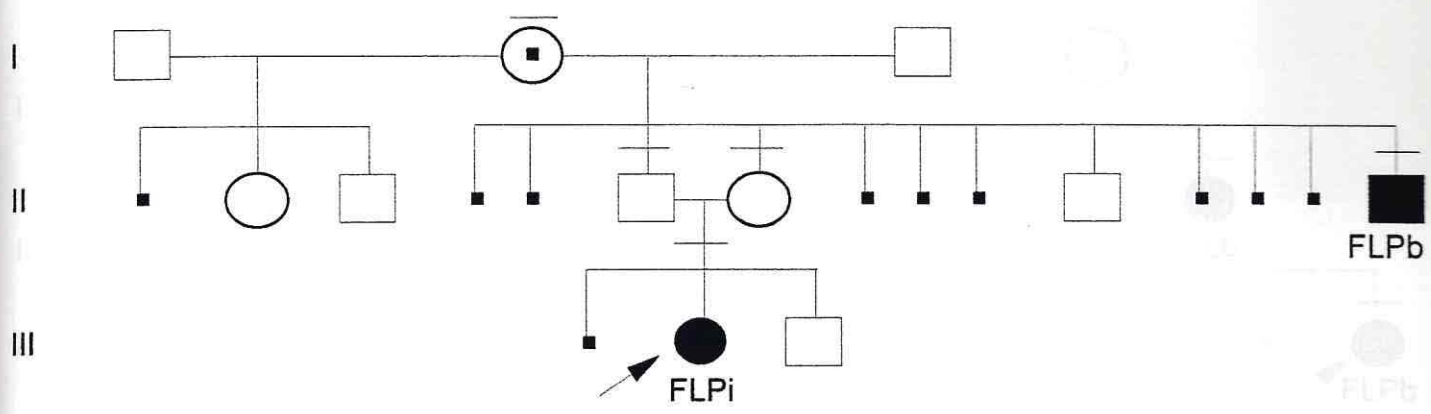
GENEALOGÍA 017



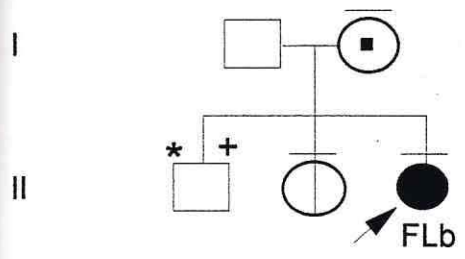
GENEALOGÍA 018



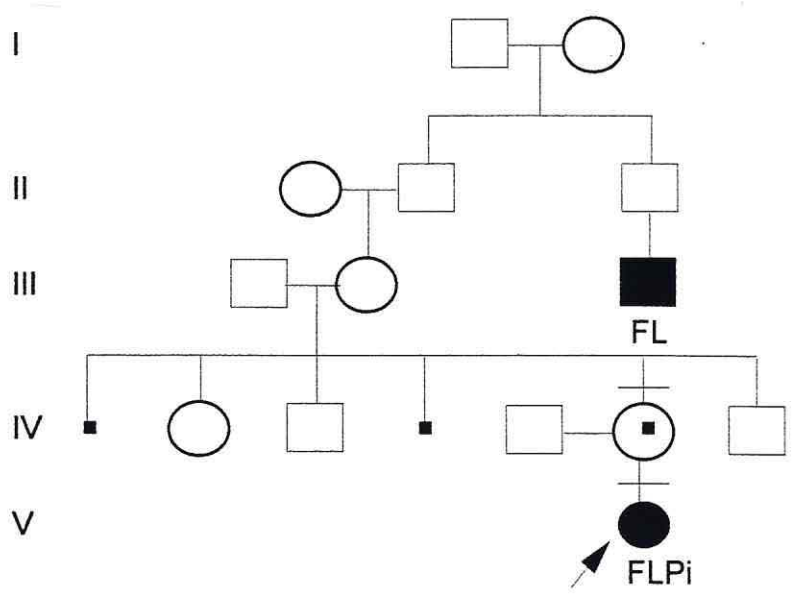
GENEALOGÍA 019



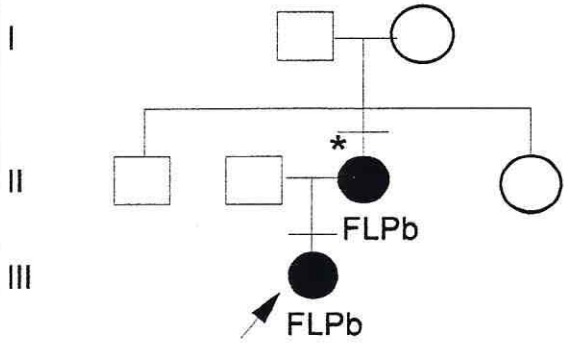
GENEALOGÍA 021



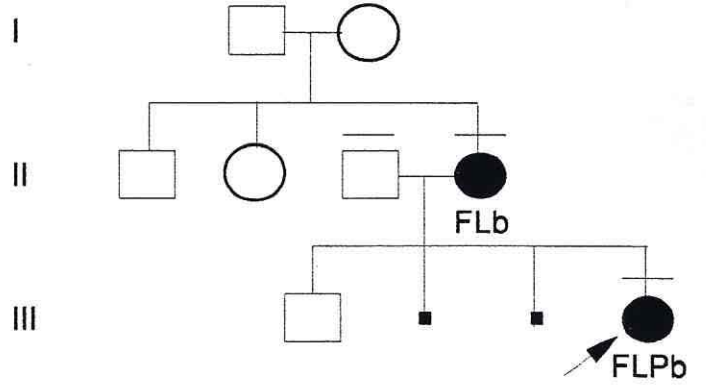
GENEALOGÍA 022



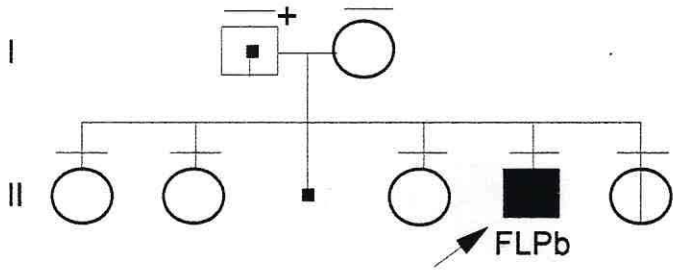
GENEALOGÍA 025



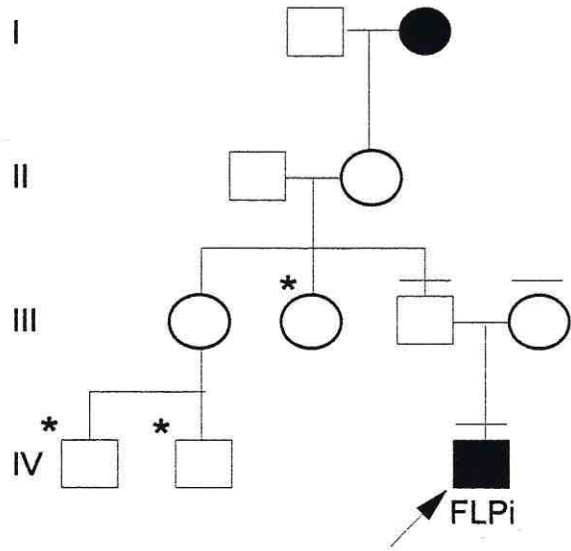
GENEALOGÍA 029



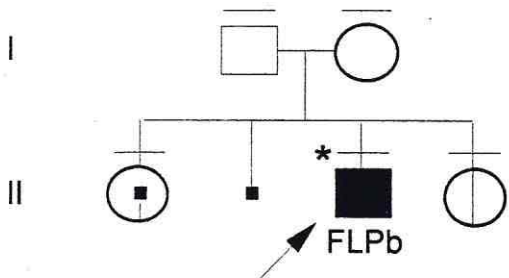
GENEALOGÍA 030



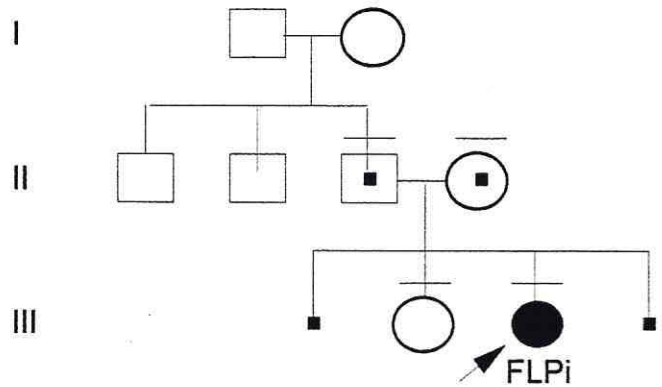
GENEALOGÍA 033



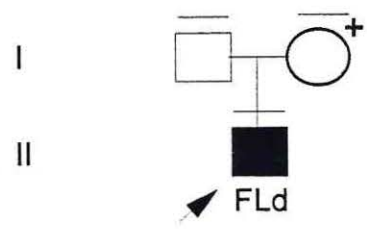
GENEALOGÍA 035



GENEALOGÍA 038



GENEALOGÍA 039



C.- CASO CLÍNICO

Como información final, se incluye una fotografía (facilitada gentilmente por el Doctor Pablo Quiroz del Hospital de Niños y Cunas de Viña del Mar) de un propósito con FLP derecha, para mostrar algunas alteraciones fenotípicas presentes en un fisurado de este tipo, tales como: hipertelorismo, alteraciones de la narina del lado afectado, y desviaciones de la nariz hacia el lado contrario. Hay que hacer notar que algunas de estas características fenotípicas no desaparecen después de la reparación quirúrgica, por lo tanto, son indicativas de la afección.

