

## Discusión

# Discusión del artículo "Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile"

*Discussion of the article "Prevalence of cleft lip and palate and risk indicators: Study of the reference population of Felix Bulnes University Hospital, Santiago de Chile"*

Hemos leído con interés este artículo en el que los autores realizan un estudio retrospectivo sobre la incidencia y etiopatogenia de la fisura labiopalatina congénita en la población de referencia de un hospital chileno. Los resultados obtenidos demuestran datos superponibles a otras áreas occidentales en relación a la proporción de fisuras labiales, palatinas y completas, así como en la prevalencia de la deformidad. Los indicadores de riesgo que han observado se relacionan con la edad materna menor de 20 años en el primer embarazo, el alto grado de etnicidad amerindia y antecedentes familiares de la enfermedad. Otros factores asociados, aunque no estadísticamente significativos, han sido hábitos (tabaco y alcohol), exposición a anticonceptivos orales, radiaciones y productos químicos agrícolas, así como enfermedades crónicas tales como diabetes, hipertensión y estrés.

Algunos factores mencionados en el estudio ya han sido documentados. Es conocida la alta incidencia de fisurados en poblaciones nativas americanas, lo que apoya el riesgo observado en este estudio. La incidencia documentada es similar a la que refiere un estudio reciente de una población boliviana (1,23/1000 nacidos vivos).<sup>1</sup>

Entre los factores ambientales, el hábito tabáquico de las madres está demostrado en numerosos estudios, con una asociación consistente, moderada y estadísticamente significativa.<sup>2,3</sup> Lorente y cols,<sup>4</sup> además del tabaco, encuentran asociación de la fisura palatina con el alcohol. Además, estos autores no observan una asociación de la fisura palatina con el tabaco cuando se ajustan las dosis de alcohol.

En relación con la edad materna, otro estudio epidemiológico llevado a cabo en la República Checa también reporta una asociación de la deformidad con una edad materna en torno a los 15 años, aunque también refieren otro pico de frecuencia en la mayores de 35 años.<sup>5</sup> La mayor parte de los estudios realizados antes de los años 70 refieren una asociación con la edad materna elevada. Después de esta fecha la documentación publicada muestra ambas asociaciones positivas y negativas con la edad elevada. Un meta-análisis más reciente no encuentra correlación significativa de la fisura con la edad materna aunque sí encuentran una ligera mayor incidencia por encima de los 40 y por debajo de los 25, y sugieren la influencia de otros factores tales como anomalías cromosómicas no detectadas, la edad paterna, la distribución racial en algunas poblaciones y los hábitos ya mencionados.<sup>6</sup>

Como señalan los autores de este trabajo, el mayor riesgo en las madres menores de 20 años está relacionado con la primigestación y la asociación a otros factores de riesgo (estatus social bajo, hábitos tabáquico y alcohólico). Es conocido el mayor riesgo de incidencia de anomalías congénitas de origen no cromosómico y algunas deformidades específicas en las capas sociales

*We read with interest the article in which the authors retrospectively study the incidence and etiopathogenesis of congenital cleft lip and/or palate in the reference population of a Chilean hospital. The findings were similar to those of other western areas with regard to the proportion of cleft lip, cleft palate, and complete cleft, as well as the prevalence of the deformity. The risk indicators observed are related to maternal age younger than 20 years, first pregnancy, a high degree of Amerindian ethnicity, and family history. Other factors that are associated, but not statistically significant, are habits (tobacco and alcohol use), exposure to oral contraceptives, radiation, and agricultural chemicals, and chronic diseases such as diabetes, hypertension, and stress.*

*Some of the factors mentioned have already been documented. The high incidence of cleft lip and/or palate in Native American populations is known, which confirms the risk observed in this study. The documented incidence is similar to that of a recent study of a Bolivian population (1.23/1000 live births).<sup>1</sup>*

*Among environmental factors, a maternal smoking habit has been found in many studies with a consistent, moderate, and statistically significant association.<sup>2,3</sup> Lorente et al.<sup>4</sup> find an association of cleft palate with alcohol as well as tobacco. However, these authors do not observe an association of cleft palate with smoking after adjusting for the alcohol dose.*

*As regards maternal age, an epidemiologic study made in the Czech Republic also reports an association of the deformity with maternal age around 15 years and another peak frequency in women more than 35 years old.<sup>5</sup> Most studies made before the 1970s report an association with older maternal age. After this date, the literature shows both positive and negative associations with older age. A more recent meta-analysis finds no significant correlation between cleft lip and/or palate and maternal age, although the incidence is slightly greater in women more than 40 years old or less than 25 years old. This suggests the influence of other factors, such as undetected chromosomal anomalies, paternal age, racial distribution in some populations, and habits.<sup>6</sup>*

*As the authors of this study indicate, the greater risk in mothers younger than 20 years old is related with first pregnancy and other risk factors (low social status, smoking and alcohol use). It is known that there is a higher risk of nonchromosomal congenital anomalies and certain specific deformities in lower social strata.<sup>7</sup> They also report a high famil-*

más bajas.<sup>7</sup> Por otro lado, relatan una alta recurrencia familiar de la enfermedad y el desconocimiento inicial de familiares afectados.

En el trabajo se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedad en padres dedicados a actividades agrícolas en contacto con productos químicos, aunque no estadísticamente significativo, probablemente por el tamaño muestral. En este sentido, un estudio realizado en Valencia, España ha mostrado asociación de algunas deformidades (incluyendo fisuras) y la actividad de las madres en actividades agrícolas en el mes pre-concepcional y el primer trimestre de gestación; sin embargo, esta asociación no fue observada en los padres.<sup>8</sup> Otro estudio sobre este factor ambiental realizado en California (EE.UU.) no ha encontrado relación con la exposición a productos químicos,<sup>9</sup> pero es relevante que la población estudiada en este trabajo esté implicada de forma intensiva en la industrialización agrícola de esta región.

Un aspecto interesante del trabajo es la asociación de la enfermedad con las concepciones invernales, asociadas probablemente a los fármacos utilizados para combatir las enfermedades respiratorias más prevalentes en esas épocas del año. Los autores también documentan asociación con otros fármacos como anticonceptivos orales y tranquilizantes.

Otros factores de índole genética han sido estudiados en la literatura, pero con resultados menos entusiastas. Se había sugerido alguna variación en varios loci que podrían interactuar con factores ambientales y determinar riesgo de enfermedad. Así, Mitchell y cols.<sup>10</sup> han estudiado el locus del receptor alfa del ácido retinoico, implicado en la respuesta celular específica al ácido retinoico y con posible implicación en el riesgo de enfermedad vía interacción con la vitamina A. En este estudio,<sup>10</sup> realizado en una población danesa, no se encontró evidencia de riesgo de fisuras y el receptor mencionado, posiblemente porque los suplementos multivitamínicos de la madre protegen contra este riesgo. Señalan los autores,<sup>10</sup> que se requieren unos niveles adecuados de vitamina A para el desarrollo normal del paladar primario. Incidiendo en los factores genéticos, se han aplicado modernas tecnologías genéticas en candidatos específicos en busca de mutaciones, pero no se ha detectado una base molecular que explique la formación de la fisura. Sí se han detectado hallazgos en pacientes sindrómicos, que posiblemente en el futuro nos indiquen el camino para encontrar la etiopatogenia de los casos no sindrómicos.<sup>11</sup>

Parece por lo tanto, y apoyando las conclusiones de los autores de este trabajo y otros, que la etiología de la fisura labiopalatina congénita es compleja, participando factores genéticos con interacciones variables de factores ambientales implicando por lo tanto una génesis multifactorial. Ya que, hasta el presente, solo un pequeño porcentaje de deformidades se pueden prevenir, conocer cualquier factor de riesgo supone un hallazgo relevante. Es por ello que el análisis de los factores de riesgo en una población determinada cobra importancia. En nuestro entorno, dada la homogeneidad de la población, existe la gran oportunidad de participación que nos aporta Eurocleft para un análisis multicéntrico -con suficiente número de casos- que pueda alcanzar poder estadístico suficiente para extraer conclusiones válidas.

**José Luis López Cedrún**

*Jefe de Servicio  
Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial  
Hospital Juan Canalejo. La Coruña, España*

*ial recurrence of the disease and the initial unawareness of the existence of affected relatives.*

*A greater risk of disease was found in parents dedicated to farming activities in contact with chemical agents, but the findings were not statistically significant, probably due to sample size. A study conducted in Valencia, Spain showed an association of certain deformities (including clefts) and the involvement of mothers in farming activities in the month before conception and the first trimester of pregnancy; this association was not observed in fathers.<sup>8</sup> A study in California (EE.UU.) of this environmental factor finds no relation with exposure to chemical agents,<sup>9</sup> but it is relevant that the study population is involved intensively in industrialized agriculture in this region.*

*An interesting aspect of the present study was the association of the disease with winter conceptions, probably related to the use of drugs to fight respiratory diseases that are more prevalent at that time of year. The authors also document an association with drugs like oral contraceptives and tranquilizers.*

*Other genetic factors have been studied in the literature with less convincing results. A variation in several loci that may interact with environmental factors and condition disease risk has been proposed. For instance, Mitchell et al.<sup>10</sup> studied the locus of the alpha receptor of retinoic acid, which is involved in the specific cellular response to retinoic acid and may be implicated in the risk of disease via interaction with vitamin A. This study,<sup>10</sup> which was conducted in a Danish population, found no evidence of risk of orofacial clefts and the receptor cited, possibly because maternal multivitamin supplements protected against this risk. The authors claim<sup>10</sup> that adequate vitamin A levels are required for the normal development of the primary palate. Genetic factors have been examined using modern genetic technologies on specific candidates in search of mutations, but no molecular base that explains the formation of orofacial clefts has been detected. The findings in syndromic patients have been positive and in the future this may help us to clarify the etiopathogenesis of nonsyndromic cases.<sup>11</sup>*

*In support of the conclusions of the authors of the present paper and others, it seems that the etiology of congenital cleft lip and/or palate is complex. Genetic factors participate with diverse interactions with environmental factors, thus implying a multifactorial origin. Since it has been not been possible so far to prevent more than a small percentage of deformities, knowledge of any risk factor is relevant. Risk factor analysis in specific populations is important for that reason. In our area, due to the homogeneity of the population, Eurocleft is a major opportunity to participate in a multicenter analysis with a large enough number of cases to ensure sufficient statistical power for valid conclusions.*

## Bibliografía

1. McLeod NM, Urioste ML, Saeed NR. Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:195-8.
2. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;82:213-8.
3. Deacon S. Maternal smoking during pregnancy is associated with a higher risk of non-syndromic orofacial clefts in infants. *Evid Based Dent* 2005;6:43-4.
4. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle E, Knill-Jones R and the Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health* 2000;90:415-9.
5. Sipek A, Gregor V, Horacek J, Masatova D. Facial clefts from 1961 to 2000: incidence, prenatal diagnosis and prevalence by maternal age. *Ceska Gynekol* 2002; 67:260-7.
6. Vieira AR, Orioli IM, Murria JC. Maternal age and oral clefts: A reappraisal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:530-5.
7. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE. Socio-economic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000;82:349-52.
8. García AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999;149:64-74.
9. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, Finnell RH, Lammer EJ. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol* 2003;157:475-84.
10. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 2003;158:69-76.
11. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 2004;13:R73-81.