

El estrés materno como factor de riesgo para fisuras labio-palatinas

Julio Nazer H.⁽¹⁾, Andrés Finschi P.⁽²⁾, Jorge López-Camelo⁽³⁾, Gisella González G.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Unidad de Neonatología, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

⁽²⁾Estudiante de Medicina, Universidad Finis Terrae.

⁽³⁾CONICIT, Buenos Aires, Argentina.

⁽⁴⁾Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

SUMMARY

Introduction: several studies have shown an association between stress caused by natural disasters, acts of terrorism and war, which have been corroborated by experimental studies in rats, with presence of oral clefts (FO) in the children of women who suffered stress in the first weeks of pregnancy. Objectives: To demonstrate the relationship between stress caused by the earthquake and tsunami that struck the central and south regions of Chile, on February 27, 2010 and the prevalence rate of FO in the disaster area. Material and Methods: Registration of ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) Period 2000- 2011. With this information we created two groups: Group 1: Children born before the event, from 2002 to 2009 up to 6 months after earthquake, that means August 2010. Group 2: the post-earthquake period, from the seventh month after the earthquake (September) until the end of 2011. Results: the prevalence of oral clefts of the first group was 0.88 per thousand births (0.57 for cleft lip and cleft palate 0.30) .and the second group of 1.07 per thousand, (0.70 cleft lip and cleft palate 0.37) statistically significant difference ($p < 0.05$). Conclusion: There is a positive, significant association between maternal stress and the risk of having children with FO.

Fecha recepción: junio 2016 | Fecha aceptación: agosto 2016

INTRODUCCIÓN

El 27 de febrero del año 2010 un terremoto que alcanzó una magnitud de 8.8 grados Richter sacudió una gran parte del territorio de Chile. El epicentro se ubicó en el mar frente a las localidades de Curanipe y Cobquecura, al noroeste de Concepción. Tuvo una duración máxima de 4 minutos en las áreas cercanas al epicentro y más de 2 minutos en la capital Santiago. Las zonas más afec-

tadas fueron las Regiones de Valparaíso, Metropolitana de Santiago, O'Higgins, Maule, Bío Bío y La Araucanía. Es considerado el 2º más intenso ocurrido en Chile y el 6º más fuerte registrado por la humanidad. La energía liberada es cercana a la de 100.000 bombas atómicas, como la lanzada en Hiroshima en 1945⁽¹⁾.

Se contabilizaron más de 200 réplicas de más de 4.9 grados, algunas de magnitud 6.9 grados.

Como consecuencia de estas intensas réplicas, muchas casas dañadas por el evento principal colapsaron definitivamente.

Un fuerte tsunami impactó las costas chilenas especialmente en la Región del Maule, Concepción y Talcahuano. En la isla de Juan Fernández arrasó con el único poblado ahí existente.

En la literatura médica hay varias comunicaciones que consideran la posibilidad de una asociación entre catástrofes naturales, como terremotos, tsunamis, huracanes, guerras, actos de terrorismo, etc. y el aumento de casos de fisuras orales (FO) en los hijos de madres que se encontraban embarazadas o se embarazaron inmediatamente después de alguno de estos eventos^(2,3).

La etiología de las fisuras orales no se conoce perfectamente. Según la mayoría de los autores es de tipo multifactorial, es decir, asociación de factores genéticos y ambientales⁽²⁻⁷⁾. Se sabe sí que desde el punto de vista etiológico, labio leporino aislado es genéticamente diferente al paladar hendido aislado. Los factores genéticos tendrían una influencia mayor en labio leporino y los factores ambientales, en el paladar hendido^(2,3).

Se ha sugerido que algunos factores ambientales como el tabaquismo⁽⁶⁻⁸⁾ y el alcoholismo maternos⁽⁸⁾, así como deficiencias nutricionales⁽⁹⁻¹³⁾, podrían estar comprometidos en la etiología de estas patologías, lo que ha sido demostrado experimentalmente en ratas⁽¹⁰⁾. La deficiencia de ácido fólico es un factor de riesgo⁽⁹⁻¹¹⁾. También se le ha asociado a uso de anticonvulsivos⁽⁸⁾ y a pesticidas⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Un nuevo factor de riesgo para fisuras orales ha sido sugerido últimamente: el estrés materno⁽¹⁶⁾. Se define como estrés a un estado de tensión fisiológica o psicológica producida por estímulos adversos de naturaleza física, mental o emocional, internos

o externos, que tienden a perturbar el funcionamiento normal de un organismo. El mecanismo de acción correspondería a que elevados niveles de estrés materno provocarían un aumento del cortisol plasmático, lo que produciría una alteración del flujo sanguíneo placentario con la consecuente hipoxia del embrión, alterando su normal desarrollo⁽¹⁷⁾. Ante un episodio de estrés materno se activa la cascada del eje HHA (hipotalámico-hipofisario-adrenal) con una mayor producción de la hormona liberadora de corticotropina del hipotálamo, la que estimula a la hipófisis a secretar corticotropina, la que estimula a su vez a la corteza suprarrenal, la cual aumenta la producción y secreción de glucocorticoides. Se ha demostrado experimentalmente⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ que estos son potencialmente teratogénicos para diversos órganos, pudiendo ocasionar fisuras orales⁽²⁰⁾.

El estado emocional de la mujer embarazada puede alterar la función placentaria, afectando la nutrición del embrión y provocando hipoxia fetal. Se ha comprobado que el estrés materno durante el embarazo se asocia con resultados congénitos adversos en los seres humanos, como restricción del crecimiento intrauterino fetal, bajo peso de nacimiento y posiblemente malformaciones congénitas. Experimentalmente se ha logrado demostrar que puede ocasionar restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones esqueléticas y fisuras orales. El mecanismo por el cual la hipoxia podría afectar la formación facial y generar una fisura oral, sería induciendo una disminución de la expresión de los genes involucrados en el crecimiento y posterior fusión de los procesos faciales⁽¹⁷⁾. Hansen y colaboradores⁽²⁾ encontraron una asociación significativa entre un intenso estrés emocional en el primer trimestre de madres embarazadas y el nacimiento de hijos con malformaciones del tubo neural.

Nagaoka y colaboradores⁽¹⁷⁾ encontraron que los embriones de ratas sometidos a hipoxia muestran

una severa disminución de la expresión de los genes *Msx1* y *Msx2* al compararlos con embriones en condiciones normales de oxigenación. Estos genes corresponden a factores de transcripción involucrados en la formación del labio y paladar. Observaron además un significativo aumento de embriones con FO en el grupo sometido a hipoxia.

Wallace⁽¹⁶⁾, en Australia, demostró que el 37% de las madres de recién nacidos con FO estaban altamente estresadas en el momento de la concepción.

Goenjian y colaboradores⁽³⁾ estudiaron la relación entre el huracán Katrina y la incidencia de FO en Nueva Orleans. Encontraron un aumento significativo ($p=0,008$) al comparar las tasas de FO antes y después del huracán ($0,80 \times 1000 / 1,42$ por 1000). Atribuyeron este hecho a dos razones: exposición a teratógenos ambientales derivados del huracán, tales como monóxido de carbono, arsénico y formaldehído y al nivel de estrés de la población tanto durante como después del evento, debido al peligro de muerte, riesgo de ahogarse, ser testigo de muertes, violencia, anarquía social y otras adversidades como falta de electricidad, agua potable, comida, pérdida de viviendas, separación de las familias, etc.

En Chile un estudio experimental tipo caso-control realizado por Montenegro y colaboradores quienes sometieron a ratas preñadas a movimientos de intensidad y duración similares a los del terremoto de marzo de 1985, observaron un aumento significativo de FO en los fetos sometidos al estrés mecánico comparados con los fetos de las ratas no expuestas⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es averiguar si existe una asociación entre el terremoto grado 8,8 seguido de tsunami del día 27 de febrero de 2010 ocurrido en Chile con epicentro en la Región del

Maule y la prevalencia al nacimiento de niños con FO en la región. Y a su vez: 1. Establecer y comparar las tasas de prevalencia al nacimiento de FO antes y después del terremoto. 2. Comprobar el comportamiento de las tasas a lo largo del tiempo después del terremoto/tsunami (T/T). 3. Estudiar la distribución de los tipos de FO según el sexo de los pacientes afectados.

PACIENTES Y MÉTODO

Según el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) y el International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, el término “labio leporino” incluye a la fisura del labio y a la fisura labio-palatina, mientras que el término “paladar hendido” corresponde a la fisura del paladar sin fisura del labio⁽²³⁾.

El ECLAMC lleva un registro de todos los nacimientos, vivos y mortinatos. A cada recién nacido (RN) portador de una o más malformaciones congénitas (MFC) se le confecciona una ficha *ad hoc*. Para este estudio se usó el material registrado entre los años 2000 y 2011. Se consideró todos los nacimientos ocurridos en los hospitales participantes en el ECLAMC ubicados en el área de catástrofe ya delimitada anteriormente. Estos hospitales son: Hospital Clínico Universidad de Chile de Santiago, Hospital Regional de Rancagua, Hospital Regional de Talca y los hospitales de Linares, Curicó y Cauquenes.

Del total de nacimientos se consideró exclusivamente a aquellos niños portadores de una fisura oral no sindrómica o aislada, excluyéndose a aquellos en los que estaban asociadas otras malformaciones. Con este material se formó dos grupos de pacientes. Grupo 1: Preterremoto, formado por los niños concebidos antes del T/T, es decir, en los años comprendidos entre 2002 y agosto del 2010, 6 meses después del terremoto, con el fin de obtener una línea de

base de la tasa de prevalencia de fisuras orales. El grupo 2: los nacidos desde septiembre del 2010, es decir, más de 6 meses después del terremoto, hipotéticamente concebidos inmediatamente después del T/T, con el objeto de ver si hubo variaciones significativas de estas tasas.

La información concerniente a estos grupos fue reunida y procesada en su frecuencia, tasas y promedios, y analizada con el programa Stata 11.0 y test de X2 con un nivel de significancia de $p < 0,05$. Las tasas anuales de FO desde 2002 a 2011 fueron calculadas, basándose en los datos proporcionados por el registro de ECLAMC Maule a cargo de la Dra. Aurora Canessa y la bioestadística, Sra. Rosa Gajardo. Este registro, que incluye a todos los nacimientos de esta región, es miembro de la International Clearinhouse for Birth Defects Monitoring System.

RESULTADOS

En el período enero 2002-agosto 2010 (pre T/T) hubo en la Región del Maule 117.794 nacimientos, entre los que se encontró 104 RN con FO, lo que representa una prevalencia al nacimiento de 0.88 por 1.000. De ellos 68, presentaban labio leporino (0.57 por mil) y 36, paladar hendido (0.30 por mil). Esta tasa fue considerada como la tasa de línea base previa al evento.

En el período setiembre 2010-2011 (post T/T) ocurrieron 18.564 nacimientos entre los que se encontró 20 casos de FO, lo que representa una tasa de prevalencia al nacimiento de 1.07 por mil. De ellos nacieron 13 niños con labio leporino (0.70 por mil) y 7, con paladar hendido (0.37 por mil).

Al comparar estas tasas antes y después del T/T comprobamos que hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la tasa global de FO que aumentó de 0.88 por mil a 1,07 por mil; labio leporino, que aumentó de 0,57 por mil a 0,70 por

mil y paladar hendido que aumentó de 0,30 por mil a 0,37 por mil.

Al estudiar la distribución por sexos de los pacientes afectados, se encontró 326 niños de sexo masculino (64,8%) y 177, de sexo femenino (35,2%). Entre los niños con paladar hendido el 70% era de sexo femenino y 30%, de sexo masculino.

DISCUSIÓN

El aumento significativo ($p < 0,05$) de la tasa de FO después del terremoto grado 8.8 Richter y posterior tsunami ocurrido en la Región del Maule el 27 de febrero de 2010, apoya la hipótesis de que el estrés es un factor de riesgo importante en la ocurrencia de esas anomalías congénitas y, por lo tanto, confirma la relación existente entre ambos hechos. Es importante recalcar que el aumento de las tasas fue significativo en las dos formas de fisura, labio leporino y paladar hendido, aún cuando la etiopatogenia de ambas formas es muy diferente.

Al analizar los diferentes factores que teóricamente pudieran influir en la aparición de FO, además del estrés materno, debemos considerar algunos factores ambientales, como por ejemplo, el uso de tabaco, de alcohol, de drogas y medicamentos tranquilizantes, sedantes e hipnóticos en momentos de angustia -casi lógico y natural para muchas personas- los que podrían actuar como teratógenos y también otros factores como carencia de agua potable, deterioro de las condiciones sanitarias, dificultad para acceder a los sistemas médicos de salud, polución producida por el polvo y gases tóxicos liberados por destrucción de cañerías, etc. podrían ser importantes. Por lo tanto, es muy difícil estudiar el factor estrés en forma aislada.

Es posible que haya influido en los resultados, la menor cantidad de nacimientos en el período post-terremoto debido a que este período es menor en cantidad de años estudiados.

Un hecho que es necesario estudiar es si otras anomalías congénitas, como lo han propuesto otros autores, como defectos de cierre del tubo neural, podrían verse afectadas por la acción del estrés materno.

Los mecanismos patogénicos que explican esta asociación ya fueron comentados en la introducción. La forma como el estrés se manifiesta en las personas afectadas por el terremoto que involucra la destrucción de sus viviendas, dormir en la intemperie, la falta de alimentos, el desorden social, es muy variada y puede llevar a los individuos a tomar tranquilizantes, al uso de alcohol, tabaco o drogas, las que por sí también pueden actuar como factores de riesgo para defectos congénitos, factores que no pudimos analizar por tratarse de un estudio retrospectivo. Sería interesante estudiar el comportamiento de otros defectos congénitos ante el estrés materno del primer trimestre, los que otros autores han comunicado que ocurren con defectos de cierre del tubo neural, por ejemplo.

Al revisar la literatura médica sobre el tema de la influencia de los desastres naturales como terremotos, huracanes, erupciones volcánicas, avalanchas, inundaciones, epidemias, etc., nos encontramos con una realidad indelible: producen efectos negativos en la salud de la población. Catalano *et al*⁽²²⁾ encontró una disminución de embriones masculinos y mayor muerte fetal de ellos después del ataque terrorista a las Torres Gemelas en Nueva York. Chang *et al.* observó una mayor proporción de patologías psiquiátricas menores y bajo peso de nacimiento en los recién nacidos después de un terremoto. Cong E. Tan⁽²³⁾ observó un aumento significativo de las malformaciones congénitas después del terremoto grado 8 de Wenchuan: 9,94 por mil antes del terremoto a 11,78 por mil después. Anotia-microtia fue la malformación que tuvo mayor aumento: de 1,40 por 10.000 antes del terremoto a 15,7 después. Iguales conclusiones reportan Chang *et al*⁽²⁴⁾ y Hibito Y *et al*⁽²⁵⁾.

Es necesario aceptar también que todas estas catástrofes conllevan otros factores que hay que tener en cuenta al valorizar al estrés como factor de riesgo. Tanto el estrés como las alteraciones ambientales, como la polución producida por el polvo y gases liberados durante un terremoto, pueden inducir anomalías del desarrollo del embrión.

La distribución por sexos encontrada, 64,2% de masculinos, es la misma que encontramos anteriormente⁽²¹⁾ y que fue 63,4%. Esto coincide con lo comunicado por otros autores que también encuentran mayor frecuencia de labio leporino en varones y de paladar hendido en mujeres.

Como todo estudio epidemiológico observacional presenta dificultades, particularmente los estudios ecológicos, por el sesgo introducido por la falacia ecológica, que radica en realizar inferencias a nivel individual obtenidas de datos agrupados. También cualquier definición y corte en el tiempo para definir la exposición es arbitrario, como por ejemplo, antes y después del 2010. Madres las que los primeros tres meses de la gravidez la cursaron en 2009 y el nacimiento ocurrió en 2010, son consideradas expuestas, cuando en realidad no fue así. Por ello y por algunas otras consideraciones es que los estudios ecológicos proponen hipótesis y no prueban causalidad. De esta forma los resultados en este estudio deben ser considerados con cautela y el mérito del mismo es proponer una asociación no causal entre el estrés materno, labio leporino y paladar hendido que después pueda ser comprobado con estudios experimentales con animales de laboratorio o con estudios epidemiológicos de seguimiento o caso-control que puedan confirmar esta asociación identificada.

CONCLUSIÓN

Este estudio confirma que el estrés materno es un factor de riesgo importante para FO, ya que

en la muestra estudiada se observó un incremento significativo ($p < 0.05$) de la tasa de prevalencia al nacimiento, tanto de labio leporino como de paladar hendido. La distribución por sexos encontrada: 64,2% de masculinos, es la misma que encontramos anteriormente.

Si bien este estudio confirma la hipótesis de que el estrés materno a comienzos del embarazo es un factor de riesgo para tener hijos con labio leporino y con paladar hendido, los resultados deben ser tomados con precaución y confirmados con otros estudios dirigidos a probar esta observación.

REFERENCIAS

1. En Wikipedia.org/w/index.php tittle =Terremoto de Chile de 2010.
2. Hansen D, Lou HC, Olseen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet* 2000;536:875-80.
3. Goenjian HA, Chiu ES, Alexander ME, St. Hilaire H, Moses M. Incidence of cleft pathology in geater New Orleans before and after hurricane Katrina. *Cleft Palate-Craneofacial Journal* 2011;48:757-61.
4. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 2000;15:242-9.
5. Zhu J, Ren A, Zhu H, Li S, Finnell RH, Li Z. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China. *Am J Med Genet A* 2006;140:551-7.
6. Lammer E, Shaw GM, Iovannisei D, Van Waes J, Finnell RH. Maternal smoking and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2004;15:150-6.
7. Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N *et al.* Nonsyndromic orofacial clefts in southern Italy: pattern analysis according to gender, maternal history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. *J Craniomaxillofac Surg* 2005;33:91-4.
8. Wyszynsky DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996;53:309-17.
9. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006;17:285-91.
10. Warkany J, Nelson RC, Schrahenbergern E. Congenital malformation induced in rats by maternal nutritional deficiency. *Am J Dis Child* 1943;65:882-94.
11. Shaw GM, Lamer E, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;346:393-6.
12. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Cole D. Association between folic acid fortification and congenital orofacial clefts. *J Pediatr* 2003;143:805-7.
13. Rouget F, Monfort C, Bahuau M. Periconceptional folates and the prevention of oral clefts: rol of dietary intakes in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53:351-60.

14. Rull R, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiology* 2006;163:743-53.
15. Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999;10:60-6.
16. Wallace G., Arellano J, Gruner T. Non-syndromic cleft lip and palate: could stress be a causal factor? Elsevier. *Women and Birth* 2011;24:40-6.
17. Nagaoka R, Okuhara S, Sato Y, Amagasa T, Iseki S. Effects of embryonic hypoxia on lips formation. *Birth Defects Research (Part A)* 2012;94:215-22.
18. Montenegro M, Cubillo P, Palomino H. Inducción de paladar hendido en ratón. Efecto comparativo de tres factores exógenos diferentes. *Rev Med Chile* 1976;104:606-9.
19. Montenegro M, Palomino H, Palomino H. The influence of earthquake induced stress on human facial clefting and its dimulation in mice. *Arch Oral Biol* 1995;40:33-7.
20. Sepúlveda G, Palomino H, Cortés J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: estudio de la población atendida en el Hospital Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008;30:17-25.
21. Nazer J, Hübner ME, Catalán J, Cifuentes L. Incidencia de labio leporino y paladar hendido en la Maternidad del Hospital Clínico Universidad de Chile y en las maternidades chilenas participantes del ECLAMC. Período 1991-1999. *Rev Med Chile* 2001;129:285-93.
22. Catalano R, Bruckner T, Marks AR, Eskenazi B. Exogenous shocks to the human sex ratio: the case of September 11, 2001 in New York City. *Human Reproduction* 2006;21:3127-31.
23. Cong E. Tan, Hong Jun Li, Xiang Geng Zhang, Hui Zhang, Pei Yu Han, Qu An. The impact of the Wenchuan earthquake on birth outcomes. *PLoS ONE* 2009;vol 4/ issue 12/ e8200. Consultado en www.plosone.org
24. Chan HL, Chang TC, Lin TY, Kuo SS. Psychiatric morbidity and pregnancy outcome in a disaster area of Taiwan 921 earthquake. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;55:139-44.
25. Hibino Y, Takaki J, Kambayashi Y, Hitomi Y, Sakai A. Health impact of disaster-related stress on pregnant women living in the affected area of the Noto peninsula earthquake in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009;63:107-15.

CORRESPONDENCIA

Dr. Julio Nazer Herrera
 Unidad Neonatología
 Departamento Obstetricia y Ginecología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 E-mail: jnazer@hcuch.cl
 Fono: 569 9334 6536

