



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
INSTITUTO DE REHABILITACIÓN DE MALFORMACIONES
Y DEFORMACIONES MÁXILO-FACIALES
(I.R.M.A.D.E.M.A.)**

***“ASOCIACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA AL NACIMIENTO DE
NACIDOS VIVOS CON FISURAS ORALES Y EL TERREMOTO DE
MAGNITUD 8,8 Y TSUNAMI EN LA REGIÓN DEL MAULE”***

Gisella González Gutiérrez

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL:
Prof. Dr. Cristian Vergara Núñez**

**TUTORES ASOCIADOS:
Prof. Dr. Julio Nazer Herrera
Prof. Dra. Noemí Leiva Villagra**

**Santiago - Chile
2012**

ÍNDICE

	Página
Resumen_____	3
I. Marco Teórico_____	4
A. Embriología y Desarrollo Facial_____	4
B. Epidemiología _____	9
C. Etiología _____	10
D. Desastres naturales y estrés_____	18
E. Terremoto en Chile_____	19
F. Región del Maule_____	23
II. Hipótesis_____	25
III. Objetivos_____	25
IV. Material y Método_____	26
V. Resultados_____	29
VI. Discusión_____	36
- Limitaciones _____	43
- Sugerencias _____	44
VII. Conclusiones_____	45
VIII. Referencias Bibliográficas_____	46
IX. Anexos _____	49

RESÚMEN

Las fisuras orales (FO) corresponden a las malformaciones congénitas de mayor frecuencia en el territorio maxilofacial, su etiología multifactorial involucra factores genéticos y medioambientales, dentro de éste último se postula al estrés materno, observándose que elevados niveles de estrés materno conducen a un aumento en los niveles del cortisol de la embarazada, produciendo una alteración del flujo sanguíneo placentario e hipoxia en el feto, alterando el desarrollo normal pudiendo causar FO.

Situaciones como problemas familiares, económicos, de salud u ocasionados por desastres naturales como terremotos, tsunamis, erupciones volcánicas y huracanes podrían generar estrés en las gestantes tanto por el evento adverso como por las consecuencias en la vida de las víctimas. En Chile el 27 de Febrero del 2010 ocurrió un terremoto de magnitud 8,8 Richter y posterior Tsunami, generándose gran alerta en la población por el alto nivel de destrucción, de muertes y desaparición de personas, dejando miles de damnificados, principalmente en la región del Maule.

El principal objetivo del presente estudio es determinar si existió un aumento significativo en la prevalencia al nacimiento de niños con FO de madres expuestas al terremoto versus hijos de madres no expuestas al terremoto en la región del Maule, Chile.

A partir de la base de datos que el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) tiene de todas las maternidades de la región del Maule, se calcularon las prevalencias al nacimiento de niños con FO nacidos pre y post terremoto en la región del Maule.

Se encontró una diferencia con significancia estadística ($p < 0,05$) en las prevalencias de los grupos pre (0,68 por cada mil nacidos vivos) y post terremoto (1,07 por cada mil nacidos vivos).

La prevalencia al nacimiento de niños con FO aumentó significativamente en la región del Maule en aproximadamente los 8 meses posteriores al terremoto/tsunami, este estudio sugiere que el estrés materno como consecuencia del terremoto/tsunami pareciera jugar un rol en este aumento. Es necesaria mayor investigación acerca del estrés materno y su relación con cambios en la fisiología y bioquímica de la gestación y las repercusiones negativa que pudiera traer en el desarrollo humano.

I. MARCO TEÓRICO

A. DESARROLLO FACIAL

La armonía morfológica facial del recién nacido (RN) es resultado de una serie compleja de procesos embriológicos que involucran migraciones celulares, interacciones de tejidos, crecimiento celular y diferenciación de ellos.(1) La formación de la cara comienza durante la cuarta y quinta semana de gestación cuando se forman los arcos branquiales, que corresponden a engrosamientos de tejido mesenquimático, derivado en su mayor parte de células que migraron desde la cresta neural.(2)

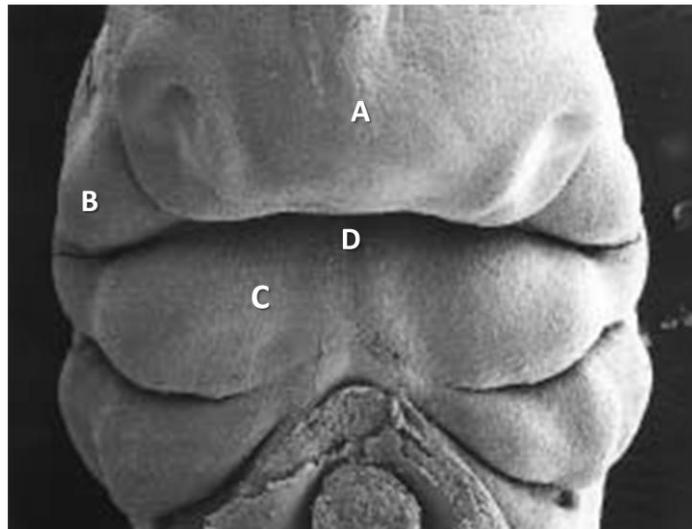


Figura 1: Vista frontal de un embrión humano de 4-5 semanas de gestación. Proceso Frontonasal (A), Proceso Maxilar (B), Proceso Mandibular (C), Estomodeo (D). Fuente: Langman Embriología Médica (3)

A fines de la cuarta semana de gestación es posible observar en la región cefálica del embrión el estomodeo o boca primitiva, rodeada por cinco procesos que darán origen a la zona facial y parte del paladar del RN (4) (Figura 1): Un proceso frontonasal, ubicado en la línea media, determinando el límite craneal del estomodeo; dos procesos maxilares derivados del primer arco branquial, limitando lateralmente al estomodeo y, por último, dos procesos mandibulares también derivados del primer arco branquial, configurando el límite caudal. (3)

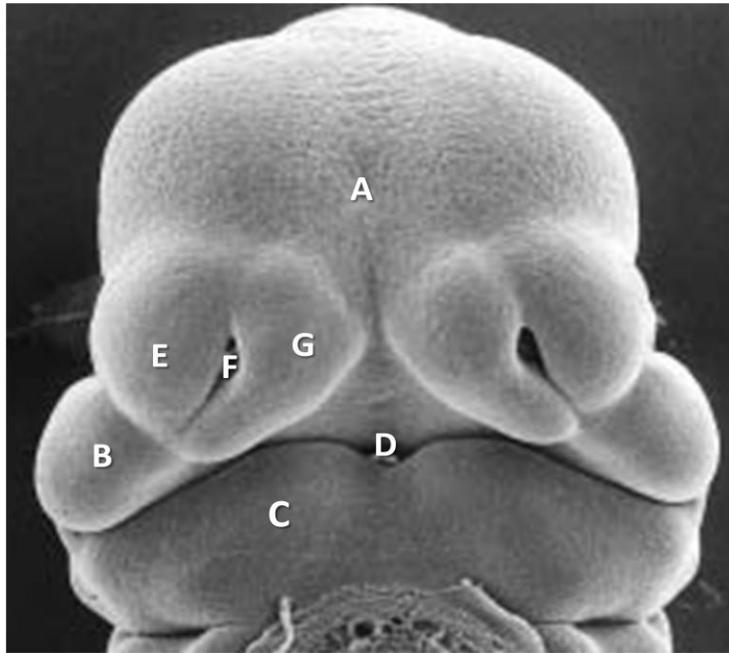


Figura 2: Vista frontal de embrión humano de 6 semanas de gestación. Proceso Frontonasal (A), Proceso Maxilar (B), Proceso Mandibular (C), Estomodeo (D), Proceso nasal lateral (E), Fosa Nasal (F), Proceso Nasal medial (G).
Fuente: Langman Embriología Médica (3)

Estas cinco estructuras experimentan una serie de procesos complejos que incluyen cambios de ubicación, forma, tamaño y fusión, los que dan como resultado final la formación de la cara. (4)

Desde la quinta semana de gestación (Figura 2) es posible observar en el proceso frontonasal, en su región inferolateral, la aparición de las fosas nasales u olfatorias, dos depresiones rodeadas de tejido en forma de herradura llamados procesos o prominencias nasales mediales y laterales, según su ubicación respecto a la fosa nasal.(3-4)

Durante las siguientes dos semanas los epitelios que revisten a estos procesos se contactan, algunas de sus células experimentan apoptosis y son eliminadas, otras se adhieren y forman una lámina epitelial, la cual desaparece rápidamente para establecer la confluencia del tejido y completar la fusión de los procesos. (4)

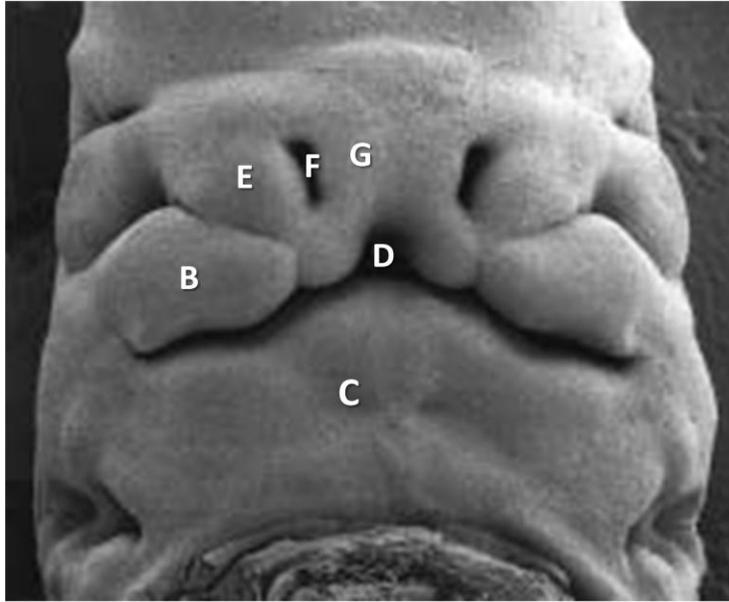


Figura 3: Vista frontal de embrión humano de 7 semanas de gestación. Proceso Maxilar (B), Proceso Mandibular (C), Estomodeo (D), Proceso nasal lateral (E), Fosa Nasal (F), Proceso Nasal medial (G). Fuente: Langman Embriología Médica (3)

Es así como los procesos nasales mediales se fusionan en la línea media (Figura 3) y, simultáneamente, los procesos maxilares experimentan un crecimiento acelerado y se dirigen hacia la línea media, poniéndose en contacto con los procesos nasales mediales a los que se fusionan, formando el labio superior y parte del paladar (paladar primario). Junto con lo anterior, se produce la fusión de los procesos maxilares con los mandibulares, formándose las mejillas. Por su parte, los procesos mandibulares se han fusionado en la línea media, completándose el límite inferior del estomodeo.(4)

El paladar se forma a partir de dos esbozos: el paladar primario, derivado de la fusión de los procesos nasales mediales y los procesos maxilares, ubicado anteriormente al agujero incisivo; y el paladar secundario (Figura 4), derivado de la fusión de los procesos palatinos(5), de ubicación posterior al agujero incisivo.

Los procesos palatinos a la sexta semana de gestación se observan verticales a lo largo de la superficie lateral de la lengua (Figura 4A), los cuales posteriormente se horizontalizan sobre el dorso de la misma (Figura 4B) hasta encontrarse en la línea media, fusionándose entre sí y con el septum nasal durante la décima semana de desarrollo embrionario, conformando el paladar duro y blando (Figura 4C) (6-7).

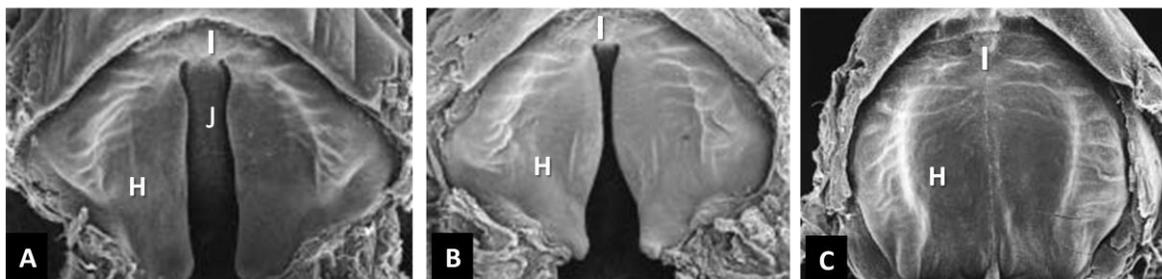


Figura 4. Vista ventral de los procesos palatinos a los 6, 7 y 10 semanas de gestación. Procesos Palatinos (H), Paladar Primario (I), Septum Nasal (J)
 A. Procesos palatinos verticales, B. Procesos Palatinos horizontales, C. Procesos palatinos horizontales y fusionados entre ellos y con el septum nasal. Fuente: Langman Embriología Médica (3)

Fallas en la fusión del paladar primario o secundario conducen a fisuras en las áreas respectivas (Figura 5). Ya sean fisuras del paladar primario (afectan al labio con o sin compromiso de hueso alveolar), fisuras del paladar secundario (afectan paladar óseo y/o blando), mixtas (compromiso de labio y paladar) y fisuras atípicas, de menor ocurrencia(8). Estas entidades corresponden a malformaciones congénitas (MFC), es decir, una alteración estructural presente al momento del nacimiento, originado en una falla, detención o desviación ocurrida durante el desarrollo embrionario y que puede afectar a un órgano, una célula o una molécula. (4)

La Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE -10) clasifica las fisuras orales (FO) en tres tipos según sitio anatómico de la misma (Tabla 1)(9). Sin embargo el Manual Operacional del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) agrupa las fisuras orales

dentro de dos categorías como se observa en la Tabla 2, clasificación que se utilizó en este estudio.

Tabla 1. Clasificación de las fisuras orales según la CIE-10

CIE-10	Abreviatura	Aspecto Clínico (10)
Fisura de paladar	Q35	
Fisura de labio	Q36	
Fisura de labio y paladar	Q37	

Tabla 2. Clasificación de las fisuras orales según el ECLAMC

ECLAMC	Abreviatura	Aspecto Clínico (10)
<p>Fisura labial con o sin fisura palatina (labio leporino con o sin paladar hendido): MFC caracterizada por fisura del labio superior, que puede ser unilateral o bilateral, con o sin fisura de la encía y del paladar.(7)</p>	FL/P LL/PH	 
<p>Fisura palatina (paladar hendido): MFC caracterizada por fisura del paladar duro y/o blando sin fisura labial.(7)</p>	FP PH	 

B. EPIDEMIOLOGÍA:

Las fisuras labio palatinas son los defectos congénitos más comunes en el cuerpo humano. Su frecuencia mundial corresponde a 0,83 por cada mil nacidos vivos (NV)(8), siendo variable desde 1 en 500 en poblaciones asiáticas, a 1 en 2500 en africanos y 1 en mil entre caucásicos, hispánicos y latinos(11).

En Chile, los hospitales participantes en el ECLAMC, en el período 1982-2001, presentan una prevalencia al nacimiento de niños con FO de 1,6 por cada mil NV. De ellos 1,2 por cada mil NV correspondieron a FL con o sin FP (FL/P) y 0,5 por cada mil NV correspondieron a FP (11), lo cual permite estimar 452 casos nuevos anualmente (7-8).

Tabla 3. *Prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales en distintas poblaciones*

	Prevalencia al nacimiento de FO por cada mil NV
Mundial	0,83
Poblaciones Orientales	1,1 -2,0
Poblaciones de origen negro (África)	0,4
Población Hispana	1,0
ECLAMC¹	
FL/P	1,0
FP	3,6
Maternidades chilenas participantes del ECLAMC²	1,6
FL/P	1,2
FP	0,5

¹ Período 1990-1993

² Prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales en maternidades chilenas participantes del ECLAMC durante el período 1982-2001

C. ETIOLOGÍA:

Si bien muchas MFC forman parte de síndromes, los cuales poseen entre sus características algún tipo de fisura oral, el 80% de ellas pertenecen a la categoría de “fisura oral no-sindrómica” (2, 12). Esto último se refiere a que no presenta otra MFC, es decir, los individuos afectados no tienen otras anomalías estructurales.(11)

La etiología de la fisura labio-palatina no sindrómica es compleja y aún no se encuentra totalmente investigada, se piensa que es multifactorial, como ha sido catalogada por el Comité de Defectos Congénitos del CDC de Atlanta, lo cual implica que involucra tanto factores genéticos, como medioambientales predisponentes.(13)

Respecto a los factores genéticos, existen numerosos estudios enfocados a buscar distintas regiones del genoma asociados a estas malformaciones, encontrándose al día de hoy algunas de ellas ya identificadas. Por otra parte, dentro de los probables factores etiológicos medioambientales postulados en la literatura se encuentran: que la madre presente patología(s) crónica(s) como hipertensión arterial y diabetes mellitus; hábito tabáquico, consumo de alcohol, drogas y fármacos durante el primer trimestre de gestación; consanguinidad parental, edad materna temprana y tardía, bajo nivel de escolaridad o educación de los padres, ocupación de los padres dónde exista exposición a productos químicos como pesticidas o de uso agrícola; etnicidad o grado de indigenidad de los padres, vivir a grandes alturas, y finalmente el estrés materno. A continuación describiremos algunas de estas asociaciones:

a) Patologías crónicas de la madre

Se postula que en el caso de la hipertensión arterial (HTA) durante el embarazo, ocurriría una disminución precoz del flujo útero-placentario; mientras que en la Diabetes Mellitus (DM), el ambiente hiperglicémico actuaría como un teratógeno.(14)

Respecto de lo último, en un estudio retrospectivo de Carinci y cols en el año 2005 sobre niños con fisuras orales en el sur de Italia, encontraron una asociación con significancia estadística entre DM2 en la familia y un aumento en el riesgo de tener un hijo(a) con FP. (15)

b) Tabaquismo Materno durante el Primer Trimestre de Embarazo:

Numerosos estudios en humanos han investigado los posibles efectos teratogénicos del tabaquismo materno durante el embarazo, con resultados contradictorios. Algunos autores postulan que es la nicotina la que produciría una hipoxia en el embrión y podría afectar su desarrollo normal, siendo su severo efecto vasoconstrictor el mecanismo por el cual esto se produciría.(16)

Un segmento mayor de la literatura indica que el fumar durante el embarazo aumenta el riesgo de tener un niño con FL/P y FP. Al respecto, Chung y cols en el año 2000, realizaron un estudio de casos y controles en esta materia, donde además de encontrar una asociación positiva entre tabaquismo materno y la ocurrencia de fisura oral, observaron un mayor riesgo de FO según la dosis diaria de cigarrillos.(17) En esta misma línea, algunos autores sugieren que el tabaquismo materno durante el embarazo incrementa el riesgo de FO, pero la fuerza de esta asociación pareciera ser relativamente débil (18). Sin embargo, si el tabaquismo materno es considerado junto con una predisposición genética a nacer con fisuras orales, esta asociación tabaquismo-FO es más significativa.(6)

En contraste a lo anterior, otras investigaciones muestran que el tabaquismo materno durante el embarazo no está asociado con un mayor riesgo de fisuras de labio y/o palatinas.(19)

b) Consumo Materno de Alcohol:

Al igual que en el tabaquismo, el consumo de alcohol durante el embarazo y su rol en la etiología de FO no se encuentra totalmente dilucidado.

Un estudio poblacional de casos y controles mostró que incluso un bajo nivel de consumo de alcohol durante el embarazo se asocia significativamente con un mayor riesgo de FO. Otro estudio encontró que un consumo de alcohol menor de un día a la semana se asocia con un riesgo 1.6 a 1.9 veces mayor de generar fisuras labio-palatinas, mientras que la ingesta más frecuente (al menos un día a la semana) se asocia a un mayor riesgo (19). Otros estudios identificaron un mayor riesgo de FP, pero no para FL/P entre las madres que consumieron alcohol. Este aumento en el riesgo, sin embargo, no estaba relacionado con la dosis. (18)

Otros estudios han concluido en cambio, que no hubo asociación significativa entre los niveles bajos de consumo materno de alcohol y aumento del riesgo de FO.

c) Fármacos

i) Corticoesteroides

Esta comprobado que los glucocorticoides causan FP en cepas de ratones susceptibles. La asociación entre el uso de corticosteroides durante el embarazo y la aparición de FO en el RN se ha discutido durante muchos años, y los resultados aún son controvertidos.(20)

Algunos estudios epidemiológicos en humanos han confirmado estas observaciones y han demostrado que el uso de corticoesteroides durante el primer trimestre del embarazo se asocia con un mayor riesgo de FO no sindrómicas en niños nacidos de estos embarazos. (21)

Así lo observaron Pradat y cols en el año 2003, en un estudio multicéntrico de casos y controles de 12 años de seguimiento sobre uso de corticoesteroides en primer trimestre de gestación y FO en humanos, dónde encontraron diferencia con significancia estadística en el uso de corticosteroides para uso sistémico y la aparición de FO (20) Sin embargo, el mismo año, Edwards y cols, en un estudio de caso y controles, observaron que el uso de corticosteroides tópicos también se asociaba significativamente con FO no sindrómicas.(22)

ii) Antiinflamatorios No Esteroidales (AINES)

Respecto a los AINES en general, un estudio de Hernández y cols.(2012), encontró un leve a moderado incremento en el riesgo de concebir hijos con FO y el consumo materno de AINES. Sin embargo, si se asoció a un mayor riesgo el consumo materno específico de Naproxeno (23), aunque sigue siendo necesaria mayor investigación en cuanto a dosis, frecuencia y momento de consumo.

iii) Anticonvulsivantes

La fenitoína y el ácido valproico, entre otros, se asocian con un aumento en el riesgo de defectos congénitos en la descendencia. (24)

d) Consanguinidad Parental

La literatura muestra que la consanguinidad parental se asocia significativamente con un aumento en las fisuras orales en la descendencia, significativamente para FL/P, pero no significativamente para la FP (18).

Ravichandran y cols el 2012 en un estudio longitudinal de 10 años sobre niños nacidos con FO en un hospital de Arabia Saudita, encontraron que existían relaciones de consanguinidad el 56,8% de los padres de los niños con fisuras orales (25).

e) Recurrencia familiar de fisuras orales

La recurrencia familiar de fisuras labio-palatinas ha sido descrita como factor de riesgo de FO, siendo este riesgo mayor o menor, dependiendo del número de personas afectadas en la familia y del grado de parentesco en cuestión.(26)

En el estudio de Ravichandran y cols (2012) se encontró que alrededor de un tercio de los niños con fisuras orales tenían una historia familiar de fisuras, siendo ésta mayormente asociada al aumento de frecuencia de FL/P que a FP ($p < 0,05$). Además, en cuanto a la historia familiar de FO, era más probable de encontrar niños fisurados cuyos padres fuesen consanguíneos ($p < 0,05$), tanto para FL/P como FP.

En Chile existe una alta recurrencia familiar de fisuras(27). En un estudio de Sepúlveda y cols en 2008, se observó que un 26,7% de familias con un hijo fisurado conoce por lo menos un familiar con FO en su genealogía (14)

f) Edad Parental

El posible rol de la edad parental en la etiología de las FO ha sido investigado, sin embargo, como muchos de los probables factores de riesgo propuestos, aún permanece sin un consenso final.

Correa de Queiroz y cols en 2012 realizaron un meta-análisis para evaluar la relación entre la edad de los padres y la aparición de fisuras labio palatinas. No encontraron asociación entre una temprana edad parental (menos de 20 años) y tener hijos con FO, en cambio, respecto a una edad parental avanzada, se observó que padres de 40 años o más muestran un mayor riesgo de tener un niño con FP en comparación con sus pares entre 20 y 39 años, así como también las madres entre 35 y 39 años de edad son más propensas a tener hijos con FP en comparación con madres entre 20 y 29 años. Por otra parte, las madres con cuarenta años o más tienen más probabilidades de tener hijos con FL/P (28). Sin embargo Sepúlveda y cols (2008) en su estudio observaron mayor número de

madres de fisurados menores de 20 años a diferencia de lo expuesto en otros estudios.(14)

g) Estrés Materno Durante 1° Trimestre de Gestación

El estrés se define como 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 de un organismo y que él naturalmente desea evitar.(29)

Situaciones como violencia intrafamiliar, enfermedad o muerte de un ser querido, escasez de agua y comida (5), guerra, ataques terroristas, desastres nucleares y naturales como huracanes, inundaciones, tormentas de nieve, tsunamis y terremotos entre otros podrían desencadenar este tipo de estado. (30-31)

Hay evidencia que las situaciones anteriormente descritas pueden afectar la salud mental de la embarazada, causándole un estado de estrés prenatal post-traumático, en particular a aquellas mujeres altamente expuestas a estos eventos. Se ha comprobado que el estrés se asocia con resultados congénitos adversos en los seres humanos, como reducción del crecimiento fetal, del peso al nacer, de la edad gestacional y posiblemente MFC(31). En ratas produce retraso del crecimiento, malformaciones esqueléticas, fallas en la implantación del embrión, reabsorción fetal y fisura orales. (32-33)

Un mecanismo por el cual los factores estresantes pueden causar defectos congénitos es la desregulación del sistema de respuesta al estrés, el eje Hipotálamo - Hipofisario - Adrenal (HHA).(33) Ante un episodio de estrés la activación de la cascada del eje HHA se inicia con una mayor liberación de Hormona Liberadora de Corticotropina del Hipotálamo (CRH), estimulando a la hipófisis a liberar la hormona corticotrofina para estimular a su vez a la corteza suprarrenal, aumentando la producción y secreción de glucocorticoides. En este sentido, estudios en animales han demostrado que dosis altas de

corticoesteroides son teratogénicos para diversos sistemas de órganos, pudiendo causar fisura palatina. (21)

El estado emocional de la madre también puede alterar la función de la placenta, afectando el suministro sanguíneo uterino y la transferencia de nutrientes. Debido a que el desarrollo de tejidos y órganos fetales es directamente proporcional a la cantidad de sangre que reciben, una alteración en la distribución del flujo sanguíneo en el feto puede potencialmente llevar a deficiencias nutricionales y una hipoxia fetal aumentada, que finalmente puede resultar en cambios en el desarrollo embrionario. (33)

El mecanismo por el cual la hipoxia podría alterar la formación facial y generar una fisura oral es por los cambios producidos en la expresión génica, específicamente induciendo una disminución en la expresión de los genes requeridos para el crecimiento y posterior fusión de los procesos faciales, alterando la proliferación de las células del mesénquima, conduciendo a una fisura oral. (15)

Nagaoka y cols en el año 2012, observaron que en los procesos nasales laterales de embriones de rata sometidos a estados de hipoxia muestran una severa disminución en la expresión de genes como *Msx1* y *Msx2* versus embriones en condiciones normales de oxígeno.

Los genes *Msx1* y *Msx2* corresponden a factores de transcripción que están involucrados en la formación del paladar y el labio. Además, en este estudio se observó un significativo aumento de embriones con FL en el grupo bajo hipoxia (Figura 5B) respecto a los embriones en condiciones normales de oxígeno.(16)

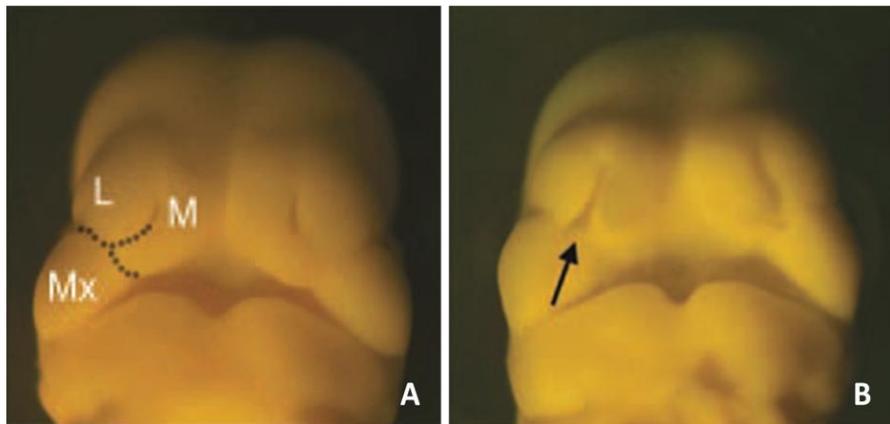


Figura 5: *Fotografías de embriones de rata en periodo de desarrollo labial. A. Las líneas de puntos muestran las regiones fusión, B. Embrión bajo condiciones de hipoxia, las flechas indican defectos en los procesos de fusión. Fuente: Efectos de la Hipoxia embrionaria en la formación labial. (16)*

Otro posible mecanismo por el cual el estrés pudiera indirectamente causar MFC como FO son las conductas negativas asociadas al afrontamiento de estas situaciones estresantes que conducen a exposiciones peligrosas, como puede ser la ingesta de fármacos ansiolíticos, antidepresivos, entre otros; el consumo de alcohol, el tabaquismo y una mala alimentación. (21)

Un estudio retrospectivo realizado en Checoslovaquia analizó los niveles de estrés de madres que dieron a luz niños con FL/P encontrando que el 47% de estas madres mostraban severos niveles de depresión y ansiedad. Conflictos familiares, alcoholismo del padre, enfermedad o muerte de familiares cercanos fueron hallazgos frecuentes(34). Wallace y cols (2011), en un estudio similar en Australia encontraron que el 37% de las madres de niños con fisuras orales relataban estar altamente estresadas alrededor del tiempo de la concepción del niño y otro 35% de madres indicaron haber tenido síntomas de estrés o ansiedad, pero en menor grado.(33)

Un reciente estudio en Iraq mostró que la prevalencia al nacimiento de FO en el periodo 2003 - 2005 fue el doble comparado con 1996-1998. El aumento de la prevalencia al nacimiento de las fisuras orales en la población iraquí dentro de un

corto período de tiempo sugiere que hay fuerzas externas involucradas que conducen a la alteración genética. Según este estudio, estas fuerzas externas podrían ser: el estrés producto de la guerra, el pobre acceso a una nutrición adecuada y un incremento en los niveles ambientales de toxinas. (33)

D. DESASTRES NATURALES Y ESTRÉS

Goenjian y cols el año 2011, analizaron la asociación entre el huracán Katrina y la prevalencia al nacimiento de niños con FO en Nueva Orleans, Estados Unidos, encontrando un aumento significativo en la prevalencia al nacimiento de niños con FO nueve meses después del Huracán (Tabla 4). Los autores atribuyeron este aumento a dos razones: a la exposición a teratógenos medioambientales derivados del huracán, tales como monóxido de carbono, arsénico y formaldehído; y por otro lado, al incremento del estrés en la población, ya sea durante como después del huracán, dado esto por vivir situaciones como estar en peligro de muerte, riesgo de ahogo, haber sido testigo de muertes, violencia, anarquía social y otras adversidades posteriores al desastre como la falta de comida, cuidados médicos y electricidad, pérdida de la vivienda y separación de los miembros de la familia.(35)

Tabla 4. Número de casos de fisuras orales, Nacidos vivos y Prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales por cada mil nacidos vivos de Nueva Orleans antes y después del 1° de Junio del 2006 (9 meses después del Huracán Katrina). Fuente: Incidencia de Fisuras en Nueva Orleans antes y después del Huracán Katrina.(35)

	2004	2005	2006 1° a 5° mes	2006 6° a 12° mes	2007
Número de casos de fisuras orales	18	16	4	17	27
Número de Nacimientos	22.181	19.053	6178	12.325	19.733
Prevalencia al nacimiento por 1000 NV		Antes Huracán 0,80		Después Huracán 1,42	
Prevalencia al nacimiento de casos de FO antes (0,80) versus después(1,42) Junio 1, 2006 (x ² =6,94; df=1; p=0,008)					

Montenegro y cols (1987), estudiaron la variación en la prevalencia al nacimiento de niños con FO en Santiago de Chile en relación al terremoto del 3 de marzo del año 1985, de magnitud 7,7° escala de Richter, ellos encontraron que en las tres maternidades estudiadas existió una variación mensual dada en un aumento en el mes de septiembre, mes en que nacían los bebés expuestos al probable estrés materno(36). Además, en un estudio experimental de tipo caso y control, se sometió a ratas preñadas a movimientos de intensidad y duración idénticas al terremoto en Chile del 1985, observando un aumento significativo de FO en fetos de ratas expuestas a estrés mecánico versus el grupo control, que no fue sometido a estrés mecánico, en el cual no se observaron fisuras.(36)

En contraste con lo descrito anteriormente, Cong E. Tan y cols en 2009 analizaron la asociación entre defectos al nacimiento y el terremoto ocurrido en Wenchuan, al suroeste de China en el año 2009, no observándose aumento con importancia estadística en los NV con FO posteriores al terremoto(37).

E. TERREMOTO EN CHILE

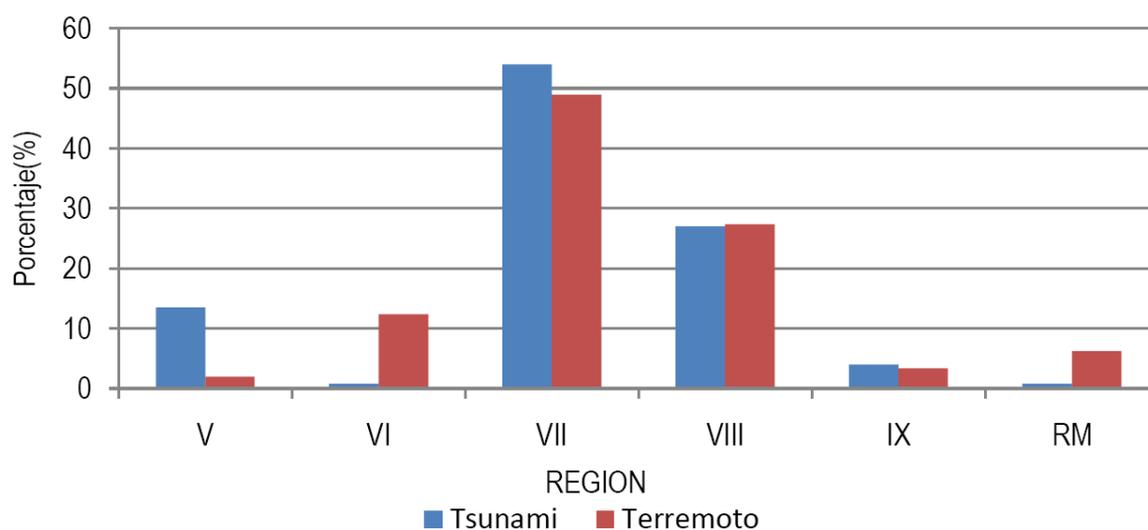
En Chile el sábado 27 de febrero de 2010 a las 3:34 horas de la madrugada, se registró un terremoto magnitud 8,8° en la escala de Richter, con epicentro en el mar frente a las localidades de Curanipe y Cobquecura en la región del Maule cuya ubicación estuvo a 35,9° latitud sur y 72,7° longitud oeste, a una profundidad de 59,4 kilómetros y con una duración de tres minutos. Posterior al terremoto, un tsunami impactó las costas chilenas, destruyendo localidades costeras de las regiones del Libertador Bernardo O'Higgins (sexta región), del Maule (séptima región) y el Biobío (octava región), ya afectadas por el impacto telúrico (38-39).

En Constitución, principal ciudad costera de la región del Maule, media hora después del terremoto, ingresaron tres olas de 8, 10 y nuevamente 8 metros las que avanzaron por la desembocadura del río Maule devastando la ciudad. (39)

El terremoto del 27 de febrero es el segundo de mayor magnitud del país y el quinto registrado a nivel mundial, produjo alteración del eje de la tierra y afectó una extensión de territorio en la que habitan más de doce millones ochocientos mil personas, lo que equivale a 3/4 de la población chilena.(40)

Los eventos señalados provocan la lamentable muerte de 512 personas y la desaparición de 46, teniendo la región del Maule el mayor número de fallecidos, tanto por causa del terremoto como también del tsunami, como se observa en el Gráfico 1.(40)

Gráfico 1. *Distribución Porcentual de los fallecidos por terremoto o tsunami por región. Fuente: El Terremoto/Tsunami en Chile. Una mirada a las estadísticas médico legales (40)*



Sumado a lo descrito anteriormente, los primeros tres meses de ocurrido el evento se registran más de 283 réplicas con magnitud superior a 5.0° y 22 replicas con magnitud igual o superior a 6.0° en la escala de Richter, ocurriendo más de 190 de estas replicas en los primeros tres días post-terremoto(41). También se produjo el derrumbe y ruptura de caminos, se dificultó el acceso y la conectividad en ciudades y poblados, la destrucción de viviendas dejando a más 2 millones de personas damnificadas, el colapso generalizado de las comunicaciones, la interrupción de suministros básicos y el pánico en la población.(38)

Con el pasar de las horas, además del desastre natural, se vivió una catástrofe humana, caracterizada por saqueos tanto a la propiedad pública como privada generando una aguda crisis en el orden y seguridad, desatando el caos en la población. Los saqueadores arrasaron con el comercio, con los enseres de las casas que muchas personas abandonaron por el inminente peligro de derrumbe (30).

Ante este escenario, el domingo 28 de febrero, las autoridades de gobierno decretan el toque de queda en las regiones del Maule y Biobío. Tras la presencia militar en las calles y también de la organización vecinal, se puso fin al caos.



Figura 6. Fotografías mostrando el escenario post-terremoto/tsunami en las regiones del Maule y Bío Bío: A. Embarazada descansando en un improvisado campamento (42) , B. Mujeres lloran cerca de un edificio destruido, Talca (43), C. Saqueos a un supermercado, Concepción (44) , D. Área inundada, Pelluhue, (45)

A diferencia de otros desastres naturales, los terremotos tienen como característica la dificultad de su predicción. Siempre son sorprendidos, su duración es breve, de gran intensidad y de un poder destructivo inigualable, generando un fuerte sentimiento de indefensión, ansiedad e incertidumbre en las personas que lo viven. A su vez, las constantes réplicas crean las condiciones para la re-experimentación del trauma inicial.(30)

Estudios acerca de la prevalencia de síntomas de estrés postraumático en sobrevivientes de un desastre natural, muestran que tras el terremoto de California en 1994 y el tsunami asiático del año 2004, se encontraron prevalencias de un 48% y un 42% de sintomatología post-traumática en la población respectivamente.(39)

En los meses de mayo y junio del año 2010 se realizó en Chile una “Encuesta Post-Terremoto” con el objetivo de medir el impacto que tuvo el terremoto/tsunami sobre la calidad de vida de la población. Respecto al ítem: “Impacto psicosocial del Terremoto/Tsunami: Síntomas de estrés post traumático”, se encontró que el 11,3% de la población nacional mayor de 18 años presenta síntomas de estrés postraumático. Desde la perspectiva territorial, las diferencias son significativas, de acuerdo a lo esperado, los porcentajes de población con síntomas de estrés son mayores en las regiones afectadas directamente por el terremoto y tsunami, siendo de 22,5% en la región del Maule. (46) En el análisis por sexo del estrés post-traumático (Tabla 5) se aprecia que para todas las regiones afectadas la prevalencia es significativamente mayor (más del doble) en las mujeres que en hombres. (47)

Tabla 5. *Porcentaje de población mayor de 18 años con síntomas de estrés post traumático. Fuente: Impacto Post-Terremoto en las Dimensiones Psicosociales y de Participación, según Sexo.(47)*

Región	Hombre	Mujer	Total
Valparaíso	4,1	11,5	9,3
Lib. Bdo. O'higgins	13,9	29,8	24,3
Maule	13,3	26,6	22,5
Biobío	17,2	29,7	25,7
La Araucanía	5,8	16,1	12,6
Metropolitana	3,3	8,8	7,1
Resto del País	1,6	6,0	4,5
Total	6,1	13,7	11,3

F. REGIÓN DEL MAULE

La VII región o del Maule, eminentemente agro-industrial, caracterizada por el uso intensivo de plaguicidas y con indicadores de alta prevalencia de alcoholismo y la percepción por parte del equipo de salud local de que nacen “muchos malformados”, motivó a plantear a las autoridades de salud regional la necesidad de crear un registro de los casos de MFC(48). Es por esto que desde el año 2001 la región del Maule participa en un programa de investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo de la etiología de las anomalías congénitas en hospitales latinoamericanos, usando una metodología caso-control llamado “Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas” (ECLAMC) que reúne a maternidades de países latinoamericanos y que desde 1974 ha sido un miembro fundador del “Internacional Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems” al que pertenecen programas de diferentes países europeos, asiáticos y americanos, además de ser centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la prevención de Malformaciones Congénitas (11, 49).

ECLAMC registra todos los RN portadores de una o más malformaciones mayores o menores, vivos o mortinatos, de acuerdo a un Manual Operacional que utiliza una ficha como sistema de recolección de datos (ANEXO 1). Ésta última contiene información detallada del RN, factores de riesgo, factores de exposición, ocupación de los padres, además de enfermedades crónicas y agudas de la madre, etc.(48) Además de registrar los datos de los nacidos malformados se selecciona como control para cada caso al nacido vivo del mismo sexo, dado a luz a continuación del caso, en el mismo establecimiento y que no presente malformaciones, realizándole una ficha idéntica a la del caso, con el fin de tener un grupo sin malformaciones con el cuál comparar. Todos estos registros hacen posible analizar resultados en conjunto(49).

Este registro regional de malformaciones congénitas de la región del Maule único en Chile vigila aproximadamente 13.500 nacimientos anuales provenientes de trece maternidades públicas y una maternidad privada. Las anomalías más frecuentes corresponden al Síndrome de Down y las fisuras labiales con o sin fisura palatina.(48, 50)

Finalmente, el principal objetivo del presente estudio es estimar si existió un aumento significativo en la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales nacidos antes y después del terremoto/tsunami de 2010 en la región del Maule, Chile.

IV) HIPÓTESIS

Existe asociación entre aumento de la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales y el terremoto de magnitud 8,8 y posterior tsunami en la región del Maule, Chile.

V) OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

- Establecer si existe asociación entre la ocurrencia del terremoto magnitud 8,8/tsunami y variación en la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales en la región del Maule.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales nacidos pre y post terremoto en la región del Maule.
- Comparar las prevalencias al nacimiento de niños con fisuras orales pre y post terremoto de la región del Maule.
- Determinar la distribución de los tipos de fisura oral según sexo.
- Determinar y comparar las frecuencias de los distintos factores de riesgo de fisura oral presentes en los niños fisurados y sus familias en los grupos pre y post terremoto/tsunami en la región del Maule.

VI) MATERIAL Y MÉTODO

A. TIPO DE ESTUDIO REALIZADO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y analítico a partir de la base de datos de los NV con FO que el ECLAMC tiene de las maternidades de la región del Maule del período 2002-2011.

B. MUESTRA

Comprende todos los NV con FO entre enero del año 2002 a diciembre del año 2011 de la región de Maule correspondientes a 124 niños, provenientes de 13 hospitales públicos y una clínica privada (Clínica del Maule) pertenecientes al Servicio de Salud de la región del Maule, participante del programa de vigilancia del ECLAMC.(ANEXO 2)

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión:

- Niños con fisuras orales que no presenten otras malformaciones al nacimiento, nacidos durante los años 2002 al 2011 en la región del Maule.

Criterios de Exclusión:

- Niños con fisuras orales que además presenten otra(s) malformación(es) al nacimiento, nacidos durante los años 2002 al 2011 en la región del Maule.

D. PROCEDIMIENTO

Previa autorización de la Directora del Registro de Malformaciones Congénitas de la región del Maule y de la recepción de una base de datos que el ECLAMC tiene de los nacidos con fisuras orales de la región del Maule, se procedió seleccionar a partir de los criterios de inclusión y exclusión la información necesaria.

- La información seleccionada respecto a los NV con FO desde la base de datos de los años 2002 al 2011 corresponde a:

- ✓ Número de casos por año
- ✓ Fecha de nacimiento
- ✓ Tipo de fisura oral
- ✓ Sexo

- Respecto del NV con FO, la información seleccionada de la base de datos de los años 2009 al 2011 corresponde a:

- ✓ Fecha de nacimiento
- ✓ Sexo
- ✓ Presencia de consanguinidad parental
- ✓ Recurrencia de malformaciones en familiares

- Respecto a la madre del NV con fisura oral:

- ✓ Edad
- ✓ Enfermedades crónicas
- ✓ Nivel de escolaridad
- ✓ Consumo de fármacos durante el embarazo
- ✓ Consumo de drogas durante el embarazo
- ✓ Tabaquismo durante el 1^{er} trimestre de gestación
- ✓ Consumo de alcohol durante 1^{er} trimestre de gestación
- ✓ Condición de primera gestación

Para estudiar el potencial efecto teratógeno del estrés generado por el terremoto/tsunami en la etiología de las fisuras orales establecimos dos grupos de estudio:

- I. **Grupo pre-terremoto/tsunami:** comprende los NV con FO desde el 1^{ero} de enero del año 2009 al 17 de Septiembre del año 2010, es decir, NV de madres sin la exposición al terremoto/tsunami durante la morfogénesis de la cara.

- II. **Grupo post-terremoto/tsunami:** Comprende los NV con FO desde el 18 de Septiembre del año 2010 al 31 de Diciembre del año 2011, aproximadamente ocho meses después del evento telúrico, fecha en que comienzan a nacer los niños de madres que experimentaron el terremoto y/o el periodo post-terremoto durante su embarazo, específicamente durante la cuarta a decima semana de gestación.

Posteriormente se calcularon las prevalencias al nacimiento de niños con FO en la región del Maule en los años 2002 a 2011, utilizando el número de nacimientos totales de la región del Maule entre los años 2002 y 2010, recuperados desde la página web del Departamento de Estadística en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud. Además, mediante la misma vía se obtuvo el número de nacidos mensuales en la región del Maule en el año 2010 y vía contacto directo con el DEIS se tuvo acceso al número de nacidos vivos de la región del Maule durante el año 2011, información no publicada a la fecha.

Finalmente la información fue recopilada y procesada mediante el cálculo de frecuencias, tasas y promedios y analizada estadísticamente con el programa Stata 11.0 mediante el test χ^2 , con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

VII) RESULTADOS

Entre los meses de enero a diciembre de los años 2002 a 2011 hubo un total de 136.461 NV en la región de Maule, de los cuales 161 NV presentan FO ya sea asiladas, con otras malformaciones o formando parte de un síndrome, de estos 161 niños, 124 correspondieron a NV con FO no sindrómicas o aisladas, obteniendo una tasa de 0,9 nacidos con fisuras orales por cada mil NV en este periodo de diez años. La tabla 6 resume esta información desglosada por años: número de NV con FO de cada año y número de NV en detalle según el tipo de FO (FL/P y FP), número de nacidos vivos de la región, las prevalencias al nacimiento de niños con FO de cada año y en particular de los grupos pre y post-terremoto.

De los resultados de la tabla 6 se observa que el número de nacidos vivos con FO en la región del Maule varió dentro de un rango de 8 a 22 nacimientos por año, siendo el año 2006 donde se presentó el mayor número de nacimientos correspondientes a 22 y el año 2009 el menor número de nacimientos correspondientes a 8.

Respecto a las prevalencia al nacimiento de niños con FO de cada año, se observa que el año 2006 presentó también la más alta prevalencia al nacimiento de niños con fisuras de 1,7 por cada mil NV, seguido del año 2011 con 1,2 niños con fisuras por cada mil NV y la menor prevalencia al nacimiento se observa en el año 2009 con 0,6 por cada mil NV.

Acerca de la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras labio-palatinas entre los grupos pre-terremoto (0,68 por cada mil NV) y post-terremoto (1,07 por cada mil NV), se observa que ambas prevalencias presentan una diferencia con significancia estadística ($p < 0,05$).

Tabla 6. Número de nacidos vivos con fisuras orales de cada año durante el periodo 2002-2011, número de nacidos vivos con fisura orales en detalle según el tipo de fisura, número total de nacidos vivos y la prevalencia al nacimiento de fisuras orales por cada mil nacidos vivos de la región del Maule de cada año y de los grupos pre y post-terremoto.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010 (ene-17sep)	2010 (18sep-dic)	2011
Número de FO ¹	10	16	11	9	22	10	10	8	8	4	16
Número de FL/P ²	6	6	7	7	17	8	6	5	6	2	11
Número de FP ³	4	10	4	2	5	2	4	3	2	2	5
Número de NV ⁴	14.730	13.453	13.200	13.307	13.099	13.566	14.045	14.208	9.289	4.814	13.750
Prevalencia al nacimiento de NV con FO por mil NV	0,728	1,189	0,833	0,676	1,679	0,737	0,711	0,567	0,861	0,831	1,163
Prevalencia al Nacimiento de:								Periodo pre- terremoto		post- terremoto	
FO								0,68		1,077	
FL/P								0,47		0,7	
FP								0,21		0,38	

¹: FO: Fisuras orales, ²: FL/P: Fisura labial con o sin fisura palatina, ³: FP: Fisura Palatina, ⁴: Información obtenida del DEIS

- Prevalencia al nacimiento de casos FL/P pre-terremoto (0,68) versus post-terremoto (1,077) → p=0,00
- Prevalencia al nacimiento de casos de FL/P 2002-17/08/2010 (0,882) versus 18/08/2010-2011 (1,077) → p=0,00
- Prevalencia al nacimiento de casos de FL/P año 2009 (0,567) versus 2011 (1,163) → p=0,00
- Prevalencia al nacimiento de casos de FL/P pre-terremoto (0,47) versus post- terremoto (0,7) → p=0,00
- Prevalencia al nacimiento s de casos de FP pre-terremoto (0,21) versus post-terremoto (0,30) → p=0,00

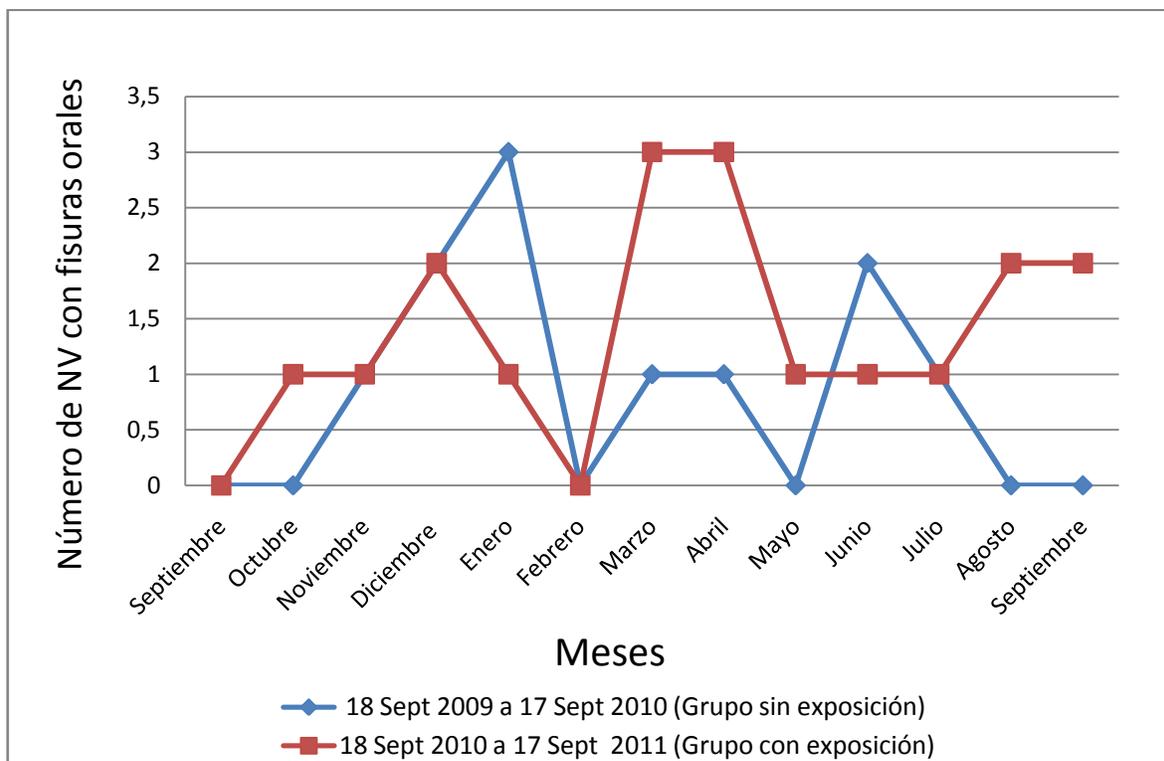
En la tabla 6 se muestra una comparación entre el promedio de las prevalencias al nacimiento de niños con FO de los años 2002 al 17 de septiembre del 2010 versus el grupo post-terremoto donde se puede notar una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

Al comparar las prevalencias dentro del mismo año 2010 entre los meses enero al 17 de septiembre versus 18 septiembre a 31 de diciembre, se observa que a diferencia de los resultados anteriores, el primer periodo presentó una mayor prevalencia respecto al segundo, sin alcanzar una diferencia con significancia estadística ($p > 0,05$) (Tabla 6).

Finalmente, respecto a la tabla 6, se revisaron las prevalencias al nacimiento de niños con FL/P Y FP en particular, en los dos grupos, observándose un incremento significativo para ambos tipos de fisura en el grupo post-terremoto versus el grupo pre-terremoto

El gráfico 2 muestra una comparación del número de NV con FO mensuales en un período de un año anterior y posterior a la influencia estudiada, en la morfogénesis facial asociada al estrés debido al terremoto (Grupos sin y con exposición respectivamente). En él podemos notar que en los meses de octubre, marzo, abril, mayo, agosto, y septiembre del período con exposición presentan un mayor número de niños nacidos con FO respecto al sin la exposición, a diferencia de los meses enero y junio en donde nacieron más niños fisurados en el grupo sin exposición. Por otra parte, en los meses de julio, noviembre, diciembre y febrero, se mantuvo constante el número de NV con FO en ambos períodos.

Grafico 2. *Distribución de los nacidos vivos con fisuras orales según mes de nacimiento durante el período del 18 septiembre del 2009 al 17 de septiembre del 2011*



La tabla 7 y gráfico 3 muestran la distribución porcentual de niños nacidos con FL/P (65,3%) y FP (43%) en relación al total de niños fisurados de este estudio. Se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de FL/P en comparación a las FP. Así mismo la diferencia entre sexos en FL/P y FP es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), siendo la primera más frecuente en sexo masculino y la segunda en sexo femenino (Tabla 7 y Gráfico 4).

Tabla 7. Distribución de los niños nacidos con FL/P y F/P según sexo entre los años 2002-2011

	FL/P	%	FP	%	Total
Total	81	65,3%	43	34,7%	124
Femenino	29	35,8%	31	72,1%	60
Masculino	52	64,2%	12	27,9%	64

Porcentaje de casos de FL/P versus FP → p=0,00
 Porcentaje de casos de sexo masculino de FL/P versus casos femeninos de FL/P → p=0,00
 Porcentaje de casos de sexo masculino de FP versus casos masculinos de FP → p=0,00

Grafico 3. Distribución según sexo y tipo de fisura oral de los niños nacidos con fisuras orales durante el periodo 2002-2011 en la región del Maule.

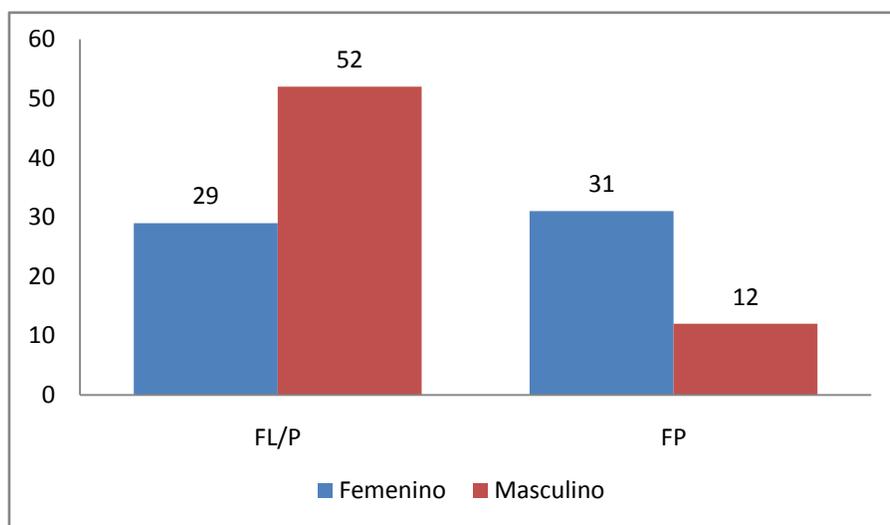
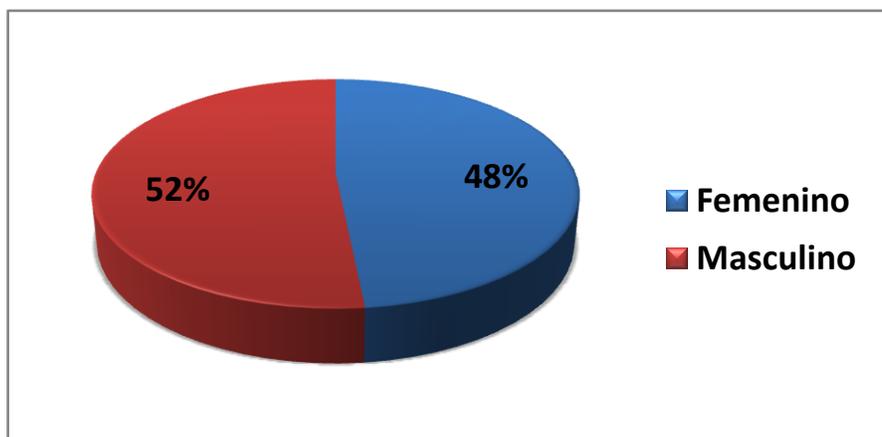


Grafico 4. Distribución según sexo de los niños nacidos con fisura oral durante el periodo 2002-2011 en la región del Maule.



En la tabla 8 se presenta el detalle de las frecuencias y porcentajes de recurrencia de malformaciones en familiares y consanguinidad parental en relación a los NV con FO del grupo pre-terremoto, post-terremoto y total.

Tabla 8. Descripción de los NV con FO de la región del Maule de los grupos pre y post- terremoto/tsunami

Total: 36 Nacidos Vivos con Fisuras Orales							
VARIABLES: RNV FISURADOS		Grupo pre-terremoto (N°= 16)		Grupo post-terremoto (N°= 20)		Total NVF (N°=29)	
		N	%	N	%	N	%
Recurrencia de Malformaciones en familiares	Si	5	31%	5	25%	10	28%
Consanguinidad Parental	SI	0	0%	0	0%	0	0%

La tabla 9, presenta las frecuencias y porcentajes de los probables factores de riesgo maternos asociados a tener un hijo con fisura oral presentes en las gestantes del grupo pre-terremoto, post-terremoto y total.

De las tablas 8 y 9 observamos que el grupo pre-terremoto presenta mayores porcentajes respecto a: hábito tabáquico, consumo de alcohol, nivel de escolaridad de la madre y recurrencia de MFC en familiares. Las variables consanguinidad parental y consumo de drogas por parte de la madre no presentan frecuencias en ninguno de los grupos en estudio. Finalmente, el grupo post-terremoto presenta mayores porcentajes de: edad de la madre en las categorías 16 a 20 y 35 a 40 años y enfermedades crónicas de la madre, presentando ambos factores de riesgo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$); respecto al consumo de fármacos el grupo post-terremoto presenta una mayor frecuencia sin diferencia significativa.

Tabla 9. Frecuencias de algunos factores de riesgo de tener hijo con fisura oral presentes en las madres de los NV con FO de la región del Maule de los grupos pre y post- terremoto/tsunami

Total: 36 Madres de bebés con Fisuras orales							
VARIABLES: MADRE DE FISURADO		Grupo pre-terremoto N°= 16 en 20 meses		Grupo post-terremoto N°= 20 en 16 meses		Total N°=36	
		N	%	N	%	N	%
Edad (Años) Rango = 17-38 años	< 15	0	0%	0	0%	0	0%
	16-20	4	25%	8	40%	12	33,3%
	21-25	2	13%	3	15%	5	14,4%
	26-30	3	19%	5	25%	8	22,2%
	31-35	6	38%	2	10%	8	22,2%
	36-40	1	6%	2	10%	3	8,3%
	>40	0	0%	0	0%	0	0%
Fuma durante 1° trimestre	Si	3	19%	1	5%	4	11%
Bebe durante 1° trimestre	SI	1	6%	1	5%	2	6%
Enfermedades Crónicas	SI	0	0%	2	10%	2	5%
Consumo de drogas	SI	0	0%	0	0%	0	0%
Consumo de fármacos durante embarazo	SI	5	31%	7	35%	12	33%
Escolaridad	NS	0	0%	1	5%	1	2,8
	Analfabeta	1	6%	0	0%	1	2,8
	Primaria Incompleta	2	13%	0	0%	2	6
	Primaria Completa	5	31%	3	15%	8	22%
	Secundaria incompleta	3	19%	6	30%	9	25%
	Secundaria completa	4	25%	9	45%	13	36%
	Universitaria Incompleta	1	6%	1	5%	2	6%
	Universidad Completa	0	0%	0	0%	0	0%
Madres Primigestas	SI	5	31%	13	65%	18	50%

VIII) DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es el incremento significativo ($p < 0,05$) en la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales en la región del Maule en los nacidos vivos del grupo post-terremoto, 1,07 nacidos con FO por cada mil NV, en comparación al grupo pre-terremoto, 0,68 nacidos con FO por cada mil NV, comprobándose nuestra hipótesis sobre la asociación del aumento de la prevalencia al nacimiento de niños con fisuras orales y la ocurrencia del terremoto y tsunami del 27 de febrero de 2010 en la región del Maule.

El aumento en las frecuencias de niños con fisuras orales dentro de los nacidos vivos de nuestro estudio puede deberse a que las embarazos que concibieron a sus hijos antes del 27 de febrero del 2010 y que tenían como máximo hasta 9 semanas de gestación (embriones en periodo de formación y fusión de procesos que configuran el paladar y labios, susceptibles aún de presentar una fisura oral) y las mujeres que concibieron a sus bebés post-terremoto podrían haber sufrido niveles de estrés post-traumático. El estrés se ha visto que, vía activación del eje HHA lleva al aumento en el nivel de cortisol presente en la sangre materna, hormona que atravesaría la barrera placentaria, alterando la distribución del flujo sanguíneo en el embrión, generándose una hipoxia en algunos tejidos, los cuales para alcanzar un desarrollo y función normal dependen directamente del oxígeno que reciben, pudiendo producirse en ellos una alteración en su formación dependiente del momento o fase del desarrollo intrauterino, de la intensidad (dosis) y duración de estos eventos hipóxicos, pudiendo generar una MFC como es la FO.

Lo anterior se encuentra en la línea de lo investigado por Nagaoka y cols (2012) en su estudio con embriones de rata en desarrollo bajo condiciones normales de oxígeno e hipoxia, donde concluyeron que esta última afecta directamente a la formación del labio y la expresión génica, debido a una inducción de la disminución de la expresión de los genes requeridos para el crecimiento de los procesos faciales, especialmente los procesos nasales laterales, lo que resulta finalmente en el fracaso de la fusión de los procesos faciales y el consecuente desarrollo de FL(16).

En cuanto al origen del estrés en las gestantes, este pudo haberse generado del terremoto/tsunami propiamente tal, es decir, del miedo al movimiento violento e inesperado; de la incertidumbre de abandonar las viviendas por miedo a un derrumbe, del peligro inminente de tsunami o ya sea de las consecuencias al mediano y largo plazo que dejaron estos eventos en quienes lo vivieron.

Algunas de estas consecuencias corresponden a perder la vivienda, la escasez de los servicios básicos como agua potable y luz eléctrica, los saqueos a la propiedad pública y privada, la inseguridad social, las frecuentes réplicas del terremoto, las repercusiones de la muerte de familiares, la cesantía, las recurrentes noticias e imágenes en alusión del desastre en noticieros, diarios y relatos de conocidos, es decir, una disminución de la calidad de vida en las personas que podría conducir a trastornos en relación con la salud mental de las víctimas del desastre, tales como estados de ansiedad, sentimientos de vulnerabilidad, inseguridad, miedo e insomnio, atribuibles a las experiencias traumáticas y condiciones estresantes durante y después del terremoto/tsunami. Dicho impacto en las personas se tradujo en un aumento de los síntomas de estrés post-traumático, como observamos en la encuesta: "Impacto Post-Terremoto en las Dimensiones Psicosocial y de Participación, Según Sexo" en donde a los tres meses post-terremoto/tsunami un 22,5% de la población de la región del Maule presenta síntomas de estrés post-traumático, siendo significativamente mayor en mujeres que en hombres.

Al comparar el número de los NV con FO según el mes de nacimiento entre los grupos pre y post terremoto (Grafico 2), observamos que los meses de octubre, marzo, abril, mayo, agosto, y septiembre del grupo post-terremoto presentan un mayor número de nacidos con fisuras orales respecto al grupo pre-terremoto, a diferencia de los meses enero y junio en donde nacieron más niños con fisura oral en el grupo pre- terremoto, por otra parte en los meses de julio, noviembre, diciembre y febrero, se mantuvo constante el número de nacimientos de NV con FO, Lo anterior podría indicarnos que el terremoto/tsunami propiamente tal, es decir, el movimiento telúrico, el miedo a éste y al tsunami no actúan o no tienen un rol

destacado en la aparición de FO en los meses inmediatamente posteriores como son los meses de noviembre, diciembre, enero y febrero, pero sí los efectos deletéreos a raíz del terremoto/tsunami podrían afectar al mediano plazo como se observa en los meses de marzo, abril, mayo, agosto y septiembre del período post-terremoto en dónde hubo un aumento en la frecuencia respecto al periodo pre-terremoto. Esto concuerda con lo descrito en la literatura por Wallace y cols(2011); dónde describen que niveles de estrés pueden afectar el metabolismo y también el medio ambiente en que las células se replican y desarrollan. Si los niveles de estrés son bajos o de corta duración, la función, desarrollo y replicación celular pueden volver a la normalidad, mientras que continuos y elevados niveles de estrés conducen a un posible anormal desarrollo celular y necrosis (33). Este continuo estado de estrés pudo darse en las gestantes durante los meses posteriores al desastre natural, pudiendo ser la causa del por qué meses más posteriores al terremoto/tsunami, como lo es desde febrero del año 2011, se observó un aumento de nacimientos de niños con fisuras y no antes, sabiendo que hay situaciones derivadas del 27 de febrero que hoy, a 3 años, aún no han sido solucionadas, puesto que “Plan de Reconstrucción Post- Terremoto” da un plazo de cuatro años para superar la adversidad y recuperar la infraestructura dañada.(51).

Un estudio similar al nuestro fue realizado por Montenegro y cols en 1987, en relación al terremoto de 1985 en tres hospitales públicos de Santiago de Chile. Ellos encontraron un incremento sin diferencia estadísticamente significativo en las prevalencias al nacimiento de niños con FO a los nueve meses posteriores al terremoto(36), atribuyendo esto a un posible rol del estrés (36), Goenjian y cols(2007), en su estudio respecto al huracán Katrina y el aumento en la prevalencia al nacimiento de FO, encontraron que hubo un incremento significativo en la prevalencia al nacimiento de fisuras orales a los 9 meses post-huracán. En este caso, entre las razones que explicarían el aumento estaría el estrés materno vivido por las víctimas y validado por estudios epidemiológicos de Nueva Orleans que muestran una alta prevalencia de estrés post-traumático y ansiedad en la

población, atribuible a las experiencias traumáticas y condiciones estresantes durante y después del huracán.

Respecto a las prevalencias al nacimiento de niños con FL/P o FP observamos un incremento para ambos tipos de fisura con diferencia estadística en el grupo post-terremoto (FL/P: 0,7 y FP: 0,38 por cada mil nacidos vivos), respecto al grupo pre-terremoto (FL/P: 0,47 de y FP: 0,21 por cada mil nacidos vivos). El hecho de que la diferencia sea significativa para ambos tipos de fisuras nos indica que el estrés podría estar afectando en la etiopatogenia de los dos tipos de fisuras orales, y que el aumento general en la prevalencia al nacimiento de niños fisurados no se debió al incremento de sólo un tipo de fisura en particular, sino al de ambas fisuras.

Acerca de la distribución porcentual de las frecuencias de FL/P (65,3%) y FP (34,7%) se observa que es significativamente mayor la frecuencia de FL/P en comparación a las frecuencias de FP ($p < 0,05$), observándose una proporción para FL/P: FP de aproximadamente 1,9: 1. Ravichandran y cols (2012) encontró que un 64% de las fisuras orales correspondían a FL/P en un estudio poblacional de un hospital de Arabia Saudita de 10 años de seguimiento, lo cual es muy cercano al porcentaje obtenido en este estudio y así mismo en la mayoría de la literatura epidemiológica sobre el tema. (25)

Acerca de la distribución de los casos de FL/P según sexo, vemos que un 64,2% de los casos de FL/P de este estudio pertenecen al sexo masculino, versus un 35,8% que pertenece al sexo femenino. Esta diferencia de frecuencias es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), siendo la proporción de las frecuencias de FL/P según sexo masculino/ femenino (M: F) de aproximadamente 1,8:1. Nazer y cols en 2001 realizaron un estudio en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, durante los años 1991 a 1999, encontrando que un 63,4% de las FL/P correspondieron al sexo masculino(7), lo cual es concordante con lo mostrado en el presente estudio. En cambio, la distribución de los casos de FP según sexo muestra un comportamiento inverso al de las FL/P, con un 72% de los casos de perteneciente al sexo femenino y un 27,9% al sexo masculino, teniendo esta diferencia de frecuencias diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$),

siendo la proporción de las frecuencias de FP según M: F de aproximadamente 1: 2,6.

La significativa diferencia en la distribución de las FL/P y FP según sexo es consistente con hallazgos previos encontrados en estudios de diversos países. Goenjian y cols (2011), en su estudio sobre el huracán Katrina, tuvo hallazgos en este mismo sentido, encontrando mayor proporción de FL/P en el sexo masculino (1,8:1), mientras que en FP una mayor proporción de casos del sexo femenino (3:4), lo cual coincide con lo encontrado en el presente estudio, así como en otros encontrados en la literatura (14, 25, 35, 52-53). Sin embargo si vemos el porcentaje de distribución según sexo para el total de fisuras orales (sin subtipos) en los niños nacidos entre los años 2002 y 2011 se observa que la distribución es equivalente para ambos sexos, exhibiendo el sexo femenino un 48% del total de las fisuras orales y el masculino un 52%.

En cuanto al resto de los factores de riesgo asociados a fisuras orales se puede observar que la recurrencia de MFC en familiares de niños fisurados, el hábito tabáquico, consumo de alcohol y nivel de escolaridad de la madre no presentan un aumento en sus frecuencias, al contrario, presentan una menor frecuencia en el grupo post-terremoto, por lo que no estarían jugando un rol en el aumento en la prevalencia al nacimiento de niños con FO observado en este estudio. Las variables consanguinidad parental y consumo de drogas no presentan frecuencias en ninguno de los grupos en estudio por lo que tampoco tendrían una participación en este aumento en la prevalencia estudiada.

Luego de ocurrido un episodio traumático, se puede observar que las personas manifiestan una mayor propensión al consumo de alcohol, abuso de fármacos como ansiolíticos, antidepresivos e inductores del sueño, al tabaquismo y uso de drogas, siendo estos factores de riesgo de fisuras descritos en la literatura. Sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos este aumento, por el contrario, el consumo de alcohol, drogas y cigarro por parte de la futura madre fue menor en el grupo post-terremoto que en el grupo pre-terremoto o nulo en ambos. Respecto al consumo de

fármacos solo una gestante de este grupo consumió antidepresivos y benzodiazepinas.

Otro factor de mayor susceptibilidad a fisuras orales es la edad materna. Algunos autores indican que las madres con mayor riesgo de concebir hijos fisurados son las madres con más de 35 años (54). Sin embargo, nuestro estudio muestra un número mayor de madres menores de 20 años en la categoría 16-20 años en el grupo post-terremoto (40%) respecto al grupo pre- terremoto (20%) teniendo estos porcentajes una diferencia estadísticamente significativa. Si comparamos estas cifras con el estudio de Sepúlveda y cols (2008), dónde clasifican las edades de las madres de fisurados nacidos durante siete años en el hospital Félix Bulnes de Santiago de Chile, se observa que un 36% de las madres pertenece a la categoría 15 -20 años, siendo similar a nuestros resultados. Si además comparamos las frecuencias de edades de las madres de todos los nacidos vivos inscritos de la región del Maule durante el año 2010, observamos que un 15% de las madres pertenecen al grupo 15-19 años, porcentaje menor al encontrado en nuestros grupos, y más cercano al grupo pre-terremoto que al post-terremoto, lo cual puede indicarnos que el estrés asociado al terremoto pudo haber afectado en mayor cuantía a mujeres de menor edad.

La edad materna temprana observada en el grupo post-terremoto esta en directa relación a la alta frecuencia de madres primigestas (65%) encontradas en el mismo grupo y al embarazo adolescente, en donde confluyen múltiples indicadores de riesgo como pobreza, bajo nivel de escolaridad o educacional, consumo de drogas, alcohol, tabaco, y podría también influir el estrés de un embarazo no planificado en el desarrollo intrauterino del hijo.

Si observamos la frecuencia de madres de 36 a 40 años observamos que 6% de las madres del grupo pre-terremoto y un 10% de grupo post-terremoto poseen estas edades, teniendo estos porcentajes una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, pese a lo último, las frecuencias absolutas asociadas a estos porcentajes son muy bajas (1 y 2 respectivamente), por lo que su influencia como factor de

riesgo en este estudio no explicaría el aumento en la prevalencia en el grupo post-terremoto.

En el ítem: enfermedades crónicas de la madre, el grupo pre-terremoto presenta un 0% de frecuencia y en el grupo post-terremoto un 10% de las madres poseen una enfermedad crónica, de estas una correspondió a HTA y la segunda DM2. En este caso ocurre lo mismo que lo descrito para el caso de la edad materna tardía.

Respecto al consumo de fármacos, un 31% de las madres del grupo pre-terremoto consumió fármacos durante el embarazo versus un 35% del grupo post-terremoto, no teniendo este incremento una diferencia estadísticamente significativa. Cabe mencionar que este consumo de fármacos no se especifica en que trimestre de la gestación ocurrió, lo cual es relevante, ya que si la ingesta de fármacos ocurrió posterior a la décima semana no estaría involucrada en el desarrollo de la fisura oral.

En este estudio, el terremoto/tsunami y sus repercusiones posteriores experimentadas por las gestantes fue asociado al incremento en la prevalencia al nacimiento de fisuras oro-faciales en los NV. Este Incremento no pudo ser explicado por potenciales FR como edad materna temprana o tardía, consumo de alcohol, de fármacos, drogas, y el hábito tabáquico por parte de la embarazada, la recurrencia de malformaciones congénitas en familiares, el nivel de escolaridad materno, la presencia de enfermedades sistémicas en la madre y la consanguinidad parental, ya que ninguno muestra una frecuencia predominante en los grupos de estudio.

Cabe destacar que la región del Maule es la única a nivel nacional con un registro de malformaciones congénitas actualizado y con seguimiento formal desde el año 2001. Las estadísticas oficiales sobre fisuras orales en Chile corresponden a extrapolaciones de estudios epidemiológicos de algunos hospitales o estudios antiguos.

Desde el año 2005 la fisuras labio palatinas, tanto aisladas como sindrómicas, corresponden a la patología N°13 cubierta por el plan AUGE en Chile, otorgándole atención integral a los niños nacidos con fisuras desde el nacimiento hasta los 15 años de edad, esto debido a su relativa alta frecuencia en nuestra población, sumado a sus costosos y prolongados tratamientos. Aprovechando estas tempranas atenciones en los RN se debiese llevar a cabo una metodología de vigilancia epidemiológica de ellos, con el fin de contar con un registro actualizado tanto a nivel regional como nacional, así como de las prevalencias al nacimiento de niños con fisuras orales, además la determinación de factores de riesgo presentes en la familia del RN, con el objetivo de poder comparar exposiciones entre regiones y otros países y así lograr generar estrategias de prevención de esta patología, entre las que podría contarse la atención psicológica a gestantes con cuadros de estrés, entre otros aspectos. Con esto, pudiese disminuir la prevalencia de esta patología, la cual es un problema de salud pública, que repercute en lo económico (utilización de recursos sanitarios), social y familiar, afectando la calidad de vida de quién la padece y su entorno.

Limitaciones:

- ❖ Una importante limitación de este estudio es que la medición del estrés en las embarazadas no fue realizado. En este sentido debemos destacar que una misma situación puede estresar en mayor o menor medida a una persona, dependiendo de su propia capacidad de adaptación. Es por eso que en próximos estudios sería aconsejable determinar el nivel de estrés de una forma objetiva, ya sea con cuestionarios de estrés estandarizados, entrevista psicológicas, o bien mediciones plasmáticas o en orina del cortisol.

- ❖ Los datos presentes en este estudio podrían estar subestimando el número de casos nuevos de fisuras orales post-terremoto en la región del Maule, debido a que por pérdida de la vivienda, muerte de algún un familiar, miedo a las replicas u otros motivos, las embarazadas pudieron haber cambiado de

domicilio o haber buscado atención médica y dado a luz a sus hijos en otro lugar fuera de la región.

- ❖ Otro punto importante es que la información de la recurrencia de malformaciones congénitas incluye a todas las malformaciones, no solo fisuras orales. Sería importante conocer en específico si hay historia de fisuras orales en la familia, puesto que las malformaciones muchas veces van asociadas a síndromes o son distintas entidades patológicas que responden a diferentes etiologías, con mayor o menor componente genético o ambiental.
- ❖ Siguiendo con el tema de la recurrencia familiar de fisuras, es importante el momento en que se pregunta a los padres si existe recurrencia de fisuras en la familia, puesto que se ha visto que al reiterar esta pregunta meses después del nacimiento, los padres han investigado y disponen de mayor antecedentes familiares, aumentando el número de niños fisurados con historia de fisuras en su familia.

Sugerencias:

- ❖ Investigar si otras malformaciones congénitas o resultados adversos al nacimiento como bajo peso, prematuridad o aborto espontáneo aumentaron sus frecuencias luego del terremoto/tsunami de 2010.
- ❖ Continuar este proyecto de investigación, obtener las bases de datos de los NV con FO del año 2012 en la región del Maule y mantener un seguimiento a través de los años para estudiar el comportamiento epidemiológico de esta patología con enfoque en la búsqueda de factores etiológicos significativos en su aparición. Además, el poder acceder a los registros de los controles sanos de cada caso serviría para poder realizar comparaciones entre grupos sanos y afectados.

- ❖ Aumentar el número de la muestra de niños con fisura oral post terremoto con los registros de hospitales y maternidades de otras regiones del país participantes del ECLAMC.
- ❖ Estudiar el estrés y su relación con la prevalencia al nacimiento de fisuras, no solo enfocado a desastres naturales como terremoto o tsunami, sino abarcar otros escenarios que pudieran conllevar estrés en la población tales como: erupciones volcánicas y la necesidad de evacuación, como la ocurrida en Chaitén en 2008; inundaciones, etc. Así también, otros eventos estresantes como el maltrato intrafamiliar, embarazo no planificado, ausencia del padre, problemas familiares o económicos como la cesantía, estrés laboral, etc.

IX) CONCLUSIONES

- ❖ La prevalencia al nacimiento de niños con FO aumentó significativamente en la región del Maule en los meses posteriores al terremoto 8.8 y tsunami del 27 de febrero del 2010.
- ❖ El estrés materno como consecuencia del terremoto/tsunami pareciera jugar un rol en el aumento de las prevalencias al nacimiento de niños fisurados en la región del Maule en el período post-terremoto de 2010.
- ❖ Es necesaria mayor investigación acerca del estrés materno y su relación con cambios en la fisiología y bioquímica de la gestación y las repercusiones negativas que pudiera traer en el desarrollo embrionario, en particular, su relación con la aparición de las fisuras orales, debido a que actualmente los estudios en esta materia son limitados y la mayoría son extrapolados de estudios enfocados a MFC en general o de estudios de fisuras realizados en animales.

IX) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cauvi D, Leiva N, editors. Etiopatogenia y Tratamiento De las Fisuras Labio- Máxilo Palatinas. Santiago: Facultad de Odontología U. de Chile; 2004.
2. Ford A, EugeniaTastets M, Cáceres A. Tratamiento de la fisura labio palatina. Revista medica clinica las condes. 2010;21(1):16-25.
3. Sadler TW. Langman Embriología Médica 11ª Edición. Wilkins WK-LW, editor2009.
4. Rojas M, Montenegro MA, Domínguez S, Concha M, Fuenzalida M, Bosco C, et al. Embriología Humana2007.
5. Montenegro MA, Rojas M. Aspectos Moleculares en la Formación de la Cara y del Paladar. IntJMorphol. 2005;23(2):185-94.
6. Wong F, Hägg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. Hong Kong Med J. 2004;10:331-6.
7. Nazer J, Hubner M, Catalán J, Cifuentes L. Incidencia de labio leporino y paladar hendido en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en las maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) período 1991-1999. Rev méd Chile. 2001;129
8. Minsal. Guía Clínica. Fisura Labiopalatina 2009.
9. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD) 10° revision, edición 2010. Publicado por la Organización Mundial de la Salud, disponible en www.who.int, consultado en Noviembre 2012
10. Fundación Gantz, Hospital del niño fisurado, disponible en la página: <http://www.gantz.cl/clasificacion.php>, consultado el 02/10/2012.
11. Nazer J, Ramirez MC, Cifuentes L. 38 años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad de Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Revista medica de Chile 2010;138:567-72.
12. Wyszynski D, Beaty T. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. Teratology. 1996;53(5):309-17.
13. Nazer J. Anomalías congénitas estructurales en el recién nacido. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile 2002;13(4).
14. Sepúlveda G, Palomino H, Cortés J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac 2008;30(1):17-25.
15. Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N, et al. Non-syndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender, history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2005;33:91-4.
16. Nagaoka R, Okuhara S, Sato Y, Amagasa T, Iseki S. Effects of Embryonic Hypoxia on Lip Formation. Birth Defects Research 2012;94:215-22
17. Chung K, Kowalski C, Kim H, Buchman S. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. Plast Reconstr Surg. 2000;105(2):485-91.
18. Gonçalves I, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. Braz Oral Res 2009;23(1):31-7.
19. Grewal J, Carmichael S, Ma C, Lammer E, Shaw G. Maternal Periconceptional Smoking and Alcohol Consumption and Risk for Select Congenital Anomalies. Birth Defects Reserch Part A Clinical and Molecular Teratology. 2008;82(7):519-26.

20. Pradat P, Robert-Gnansia E, Tanna GLD, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First Trimester Exposure to Corticosteroids and Oral Clefts. *Birth Defects Research (Part A)* 2003;67:968-70.
21. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EK. Maternal stressful life events and risk of birth defects *Epidemiology*. 2007;18(3):356-61.
22. Mostowska A, Hozyasz K, Wojcicka K, Lianeri M, Jagodzinski P. Polymorphisms of Stress-Related Genes and the Risk of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate. *Birth Defects Research (Part A)* 2011;91:948-55.
23. Hernandez R, Werler M, Romitti P, Sun L, Anderka M. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(228):1-8.
24. Singh S, Singh V. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(1):64-72.
25. Ravichandran K, Shoukri M, Aljohar A, Shazia NS, Al-Twajiri Y, Jarba IA. Consanguinity and Occurrence of Cleft Lip/Palate: A Hospital-Based Registry Study in Riyadh. *Am J Med Genet Part A* 2012;158(A):541-6.
26. Nazer J. Malformaciones Congénitas Servicio de Neonatología Hospital Clínico de la Universidad de Chile; 2001.
27. Palomino H, Guzmán E, Blanco R. Recurrencia familiar de labio leporino con o sin fisura velopalatina de origen no sindrómico en poblaciones de Chile. *Rev méd Chile* 2000;128 286-93.
28. Correa A, Herkrath F, Bessa M, Vianna M. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: A meta-analysis. *Journal of dentistry* 2012 40:3-14.
29. Anderson D, Nova P, Keith J, Elliott M. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* 31 ed: Saunders/Elsevier; 2007.
30. García F, Mardones R. Prevención de trastorno de estrés postraumático en supervivientes del terremoto de Chile de febrero de 2010: una propuesta de intervención narrativa. *Terapia Psicológica*. 2010;28(1):85-93.
31. Harville E, X Xiong, Buekens P. Disasters and Perinatal Health: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(11):713-28.
32. 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.
33. Wallace GH, Arellano JM, Gruner TM. Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor? *Women and Birth* 2011;24:40-6.
34. Poradowska W, Jaworska M. Etiology of bilateral cleft lip and palate review. *International Journal of Plastic Surgery*. 1963;5:175-80.
35. Goenjian HA, Chiu ES, Alexander ME, Hilaire HS, Moses M. Incidence of Cleft Pathology in Greater New Orleans Before and After Hurricane Katrina. *Cleft Palate- Craniofacial Journal* 2011;48(6).
36. Montenegro M, Palomino H, Palomino H. The influence of earthquake-induced stress on human facial clefting and its simulation in mice. *Arch Oral Biol*. 1995;40(1):33-7.
37. E.Tan C, Li HJ, Zhang XG, Zhang H, Han PY, An Q, et al. The Impact of the Wenchuan Earthquake on Birth Outcomes. *PLoS One*. 2009;4(12).
38. Chile Gd. Programa de Reconstrucción Terremoto y Maremoto del 27 de febrero de 2010. 2010.
39. Leiva-Bianchi M. Relevancia y prevalencia del estrés post-traumático post-terremoto como problema de salud pública en Constitución, Chile. *Rev salud pública* 2011;13(4) 551-9.
40. López EN, Insunza JV, Estadísticas Ud. El Terremoto/Tsunami en Chile, Una mirada a las estadísticas médico legales SERVICIO MEDICO LEGAL. 2010.

41. Barrientos S. Informe Técnico Actualizado: Terremoto Cauquenes 27 de Febrero 2010. Servicio Sismológico de la Universidad de Chile. 2010;Santiago, 27 de Mayo 2010.
42. Fernando Fiedler, Una embarazada descansa en un improvisado campamento en la calle tras el terremoto de 2010, <http://periodismohumano.com/economia/chile-escondiendo-la-brecha-entre-pobres-y-ricos.html> (02/10/2012).
43. Victor Ruiz Caballero, Mujeres llorando cerca de un edificio destruido en Talca, http://www.boston.com/bigpicture/2010/02/earthquake_in_chile.html#photo32 (02/10/2012).
44. Jose Luis Saavedra, Residentes saqueando un supermercado después del Terremoto en Concepcion, http://www.boston.com/bigpicture/2010/02/earthquake_in_chile.html#photo32 (02/10/2012).
45. Roberto Candia, Área inundada después de Terremoto en Pelluhue, http://www.boston.com/bigpicture/2010/02/earthquake_in_chile.html#photo32 (02/10/2012).
46. Larrañaga(PNUD) O, Herrera(MIDEPLAN) R. Encuesta Post Terremoto: Principales resultados:Efectos en la calidad de vida de la población afectada por el terremoto/tsunami. 2010.
47. Impacto Post-Terremoto en las Dimensiones Psicosociales y de Participación, según Sexo. Ministerio de desarrollo social. 2010.
48. Registro Regional de Malformaciones congénitas, Servicio de Salud del Maule, página disponible en http://www.prematuros.cl/weboctubre05/malformaule/malformaciones_SSM.htm, consultado el 02/04/2012.
49. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones Congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. 2011.
50. El Amaule, diario ciudadano, disponible en la página: <http://www.elamaule.cl/admin/render/noticia/8338> consultado el 02/04/2012.
51. Unidad Presidencial de Gestión del Cumplimiento. Reporte de cumplimiento de la Reconstrucción del Terremoto del 27 de Febrero de 2010. División de Coordinación Interministerial y Ministerio Secretaría General de la Presidencia. 2012.
52. Krost B, Schubert J. Influence of season on prevalence of cleft lip and palate. Int J Oral Maxillofac Surg 2006;35:215-8.
53. Silberstein E, Silberstein T, Elhanan E, Bar-Droma E, Bogdanov-Berezovsky A, Rosenberg L. Epidemiology of Cleft Lip and Palate among Jews and Bedouins in the Negev. The Israel Medical Association Journal 2012;14.
54. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G, Pizarro M. Edad materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. Rev Med Chile. 1994(122):299-303.

B. Anexo 2. Listado del Total Hospitales del Maule, más la única Maternidad Privada del Maule, participantes del ECLAMC.

1. H. CURICO
2. H. TENO
3. H. MOLINA
4. H. HUALAÑE
5. H. LICANTEN
6. H. TALCA
7. H. CUREPTO
8. H. CONSTITUCION
9. H. LINARES
10. H. SAN JAVIER
11. H. PARRAL
12. H. CAUQUENES
13. H. CHANCO
14. CLINICA DEL MAULE