

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Factores de riesgo asociados a craneosinostosis no sindromática

*Risk factors associated to nonsyndromic craniosynostosis*

Hernán Rowensztein, Valeria Berlin, Adriana Scrigni

## Resumen

**Introducción.** La craneosinostosis es una anomalía congénita en la cual una o más suturas craneanas se fusionan prematuramente. El tratamiento es quirúrgico y precoz (en los primeros meses de vida) y destinado no sólo a corregir la alteración estética, si no también evitar la hipertensión endocraneana, retraso madurativo y atrofia de papila. El presente estudio tiene como objetivo detectar factores de riesgo para la aparición de craneosinostosis.

**Métodos.** Diseño de tipo caso control. Los casos fueron los pacientes internados para cirugía correctora de craneosinostosis en el periodo entre enero de 2000 y diciembre de 2005 en un hospital de tercer nivel. Los controles (3 por cada caso) fueron seleccionados durante la consulta al hospital por enfermedades no neuroquirúrgicas ni neurológicas. Los datos se analizaron en programa estadístico SPSS.

**Resultados.** Se evaluaron 59 pacientes como casos y 177 controles. La craneosinostosis fue más frecuente en varones (86%) y el diagnóstico se realizó a la edad promedio de 5.8 meses. Respecto al tipo de craneosinostosis predominó la escafocefalia en 42%. El consumo de antibióticos durante el embarazo constituyó un factor de riesgo para craneosinostosis (OR =5.13 IC: 1.57-

## Abstract

**Background.** Craniosynostosis is a congenital malformation caused by premature closure of one or more cranial sutures. The treatment is early surgery for aesthetic reasons and to prevent increased intracranial pressure, neurological developmental disorders and optic atrophy. The aim of the present study was to investigate risk factors for craniosynostosis.

**Methods.** We designed a case/control study from January 2000-December 2005 in a third-level hospital. Statistical analysis was done using SPSS statistical program.

**Results.** Included in the study were 59 cases and 177 controls. Males are more commonly affected than females (86%). Diagnosis was made at an average of 5.8 months. Related to type of craniosynostosis, synostosis of the sagittal sutures is the most common form of this malformation. Antibiotics consumption during pregnancy was a risk factor for craniosynostosis (OR =5.13 95% CI 1.57-17.1,  $P=0.001$ ). Parental occupation and, more specific, cold-storage plant work, was statistically significant (OR =12.8 95% CI 1.37-307,  $P=0.014$ ). There was no relationship between labor and puerperium and craniosynostosis.

www.medigraphic.com

Servicio de Clínica Médica, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Fecha de recepción: 01-06-2009  
Fecha de aceptación: 07-10-2009

17.1)  $P=0.001$ . La variable trabajo paterno en un frigorífico fue estadísticamente significativa (OR =12.8 IC: 1.37-307)  $P=0.014$ . No hubo relación entre variables vinculadas al parto y puerperio y craneosinostosis.

**Conclusión.** En la evaluación de los pacientes con craneosinostosis analizados en nuestro hospital, hay una asociación significativa entre consumo de antibióticos en el embarazo y trabajo paterno en un frigorífico, con el desarrollo de craneosinostosis en el bebé.

**Palabras clave:** craneosinostosis; factores de riesgo.

**Conclusion.** The present study supports an association between antibiotic consumption and parental occupation and development of craniosynostosis.

**Key words:** craniosynostosis; antibiotics, risk factors.

## Introducción

La craneosinostosis no sindromática es una anomalía congénita en la cual una o más suturas craneanas se fusionan prematuramente generando una forma anormal del cráneo. Constituye un defecto congénito relativamente común, con una incidencia estimada de 1/2 000 a 1/4 000 niños, y cuya etiología se desconoce.<sup>1,2</sup>

Es importante diferenciar la craneosinostosis verdadera de la deformidad occipital observada en recién nacidos, luego de la recomendación de que los niños deberían dormir en posición supina para evitar el síndrome de muerte súbita infantil, como así también, algunos síndromes con compromiso múltiple de suturas (síndrome de Cruzón, síndrome de Apert, síndrome de Pfeifer y cráneo en trébol), y las sinostosis secundarias a patología encefálica (hidrocefalia, malformación cerebral, trauma de cráneo).

El tratamiento es quirúrgico y precoz, en los primeros meses de vida. La indicación temprana de la cirugía se debe no sólo a la necesidad de corregir la alteración estética, sino también a la prevención de complicaciones tales como hipertensión endocraneana, atrofia de papila con ceguera, epilepsia y retraso madurativo.<sup>3</sup>

El tratamiento de estos niños requiere de un equipo clínico y neuroquirúrgico experimentado. Existen complicaciones durante el procedimiento quirúrgico o en el período postoperatorio como hemorragia, crisis convulsivas, acidosis y colecciones hemáticas subgaleales que requieren cuidadosa evaluación y control.

La mayoría de los estudios realizados sobre craneosinostosis se refieren a métodos diagnósticos y tratamientos. Existe poca evidencia en la literatura médica sobre factores de riesgo para el desarrollo de craneosinostosis verdadera.

El objetivo del presente estudio es detectar factores de riesgo para la aparición de craneosinostosis no sindromática.

## Métodos

Para cumplir con el objetivo se diseñó un estudio de tipo caso control que comprendió el período entre el primero de enero de 2000 y el 30 de diciembre de 2005.

Los casos se definieron como los pacientes internados en el *Hospital Garrahan* con diagnóstico de craneosinostosis no sindromática, en el período antes mencionado. Los casos de craneosinostosis se diagnosticaron en base al examen clínico neurológico, la radiografía de cráneo frente y perfil y la tomografía computada de cerebro. Se consideraron como criterios de exclusión: diagnóstico de síndrome craneofacial, malformaciones cerebrales complejas, hemorragia intraventricular, tumor de sistema nervioso central e hidrocefalia, enfermedad metabólica degenerativa.

El criterio para selección de los controles fue considerar a los pacientes internados en el *Hospital Garrahan* de igual sexo y edad que los casos. Se evaluaron tres controles por cada caso. Se excluyeron a los niños con patología neurológica y neuroquirúrgica.

Se confeccionó una ficha para cada paciente con la siguiente información asumida como las variables evaluadas: lugar de origen del paciente, antecedentes familiares de craneosinostosis, datos maternos: edad al momento de la concepción, consumo de tabaco, alcohol o fármacos durante el embarazo, tratamientos de fertilización, enfermedades.

Datos relacionados al embarazo: controles, patología durante el embarazo.

Datos del paciente: sexo, edad gestacional, peso al nacer, perímetro cefálico al nacer, vía de parto, presentación, score de Apgar, antecedentes perinatológicos, malformaciones asociadas, enfermedad de base, posición preferencial para dormir los tres primeros meses. Tipo de craneosinostosis.

La información clínica se obtuvo a través de los datos de la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos se completaron por medio de una entrevista personal o telefónica con la madre del paciente en los casos y con entrevistas a las madres de los controles. Los datos obtenidos de los casos (revisión de historias clínicas y entrevistas) y las entrevistas de los controles fueron realizadas por el mismo investigador.

Para el análisis estadístico se utilizó el odds ratio (OR) como medida de efecto y sus correspondien-

tes intervalos de confianza (IC 95%). Los datos descriptivos se resumirán como porcentaje o medida de posición y dispersión según la escala de medición de la variable. Se utilizó como nivel de significación estadística una  $P < 0.05$ . Los datos estadísticos fueron almacenados y procesados en el software SPSS para Windows V-11.5.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética de la institución, como así también el consentimiento informado solicitado a los controles. Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses respecto a este protocolo de investigación.

## Resultados

Durante el periodo analizado fueron internados con diagnóstico de craneosinostosis no sindrómica un total de 92 pacientes, de los cuales 32 se descartaron por no disponer de datos completos para su evaluación y/o por imposibilidad de realizar la entrevista. Un paciente se eliminó por negarse a participar. Por lo tanto, se asumieron 59 pacientes como casos. Los controles evaluados fueron 177 pacientes (3 controles por caso).

Las características clínico-epidemiológicas de la muestra evaluada se señalan en el Cuadro 1. El diagnóstico de craneosinostosis se realizó a la edad

**Cuadro 1. Características clínico-epidemiológicas de la muestra estudiada.**

		Casos n=59		Controles n=177		$\chi^2$
		n	%	n	%	
Sexo	Femenino	8	13.6	24	13.6	
	Masculino	51	86.4	153	86.4	
Primigesta	Sí	23	39.0	74	41.0	NS ( $P=0.77$ )
	No	35	60.0	103	59.0	
Edad gestacional	Término	48	81.0	139	78.5	NS ( $P=0.69$ )
	Pretérmino	9	15.0	30	16.9	
	Posttérmino	2	3.4	7	4.0	
Peso nacimiento	Adecuado	52	88.1	142	80.2	NS ( $P=0.16$ )
	No adecuado	7	11.8	35	19.7	
Enfermedad asociada	Criptorquidia	2	3.4	1	0.6	NS ( $P=0.15$ )
	Hernia inguinal	3	5.1	3	1.7	

NS: No significativo

promedio de 5.8 meses, la mediana fue de 2 meses y el rango desde los primeros días de vida a 72 meses. Respecto al tipo de craneosinostosis se clasificó como: escafocefalia en 42 pacientes (71,2%), trigonocefalia en 12 niños (20.3%), oxicefalia en 4 (6.8%) y plagiocefalia anterior un niño (1.7%).

Los antecedentes del embarazo correspondiente a los casos y los controles se señalan en el Cuadro 2, con los valores de significación. Como puede comprobarse, el consumo de antibióticos se corresponde con una asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para craneosinostosis, OR = 5.13 (IC 95% 1.57-17.1)  $P=0.001$ . Llama la atención que la variable trabajo paterno muestra

una asociación significativa entre trabajo en un frigorífico y desarrollo de craneosinostosis en el hijo, OR = 12.8 (IC 95% 1.31-307)  $P=0.014$ . Respecto a la variable ingesta de tabaco durante el embarazo se obtuvo un valor de OR = 2 (IC 95% 0.96-4.42) pero con un valor  $P=0.06$  y la edad de la madre al momento del parto también difiere entre ambos grupos pero sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.

Las variables evaluadas en relación al parto y periodo neonatal se señalan en el Cuadro 3. Resulta evidente que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en todas las variables analizadas.

**Cuadro 2. Antecedentes del embarazo.**

		Casos (n=59)		Controles (n=177)		OR (IC95%)
		n	%	n	%	
Madre con enfermedad de base		7	11.8	23	12.9	0.9 (0.33-2.38) $P=0.82$
Presencia de enfermedad en la madre durante el embarazo		20	33.8	64	36.0	0.91 (0.46-1.76) $P=0.75$
Abortos previos		14	23.7	49	27.7	0.81 (0.38-1.68) $P=0.53$
Antecedentes familiares de craneosinostosis		2	3.4	1	0.6	6.18 (0.43-175) $P=0.15$
Educación materna	Primario completo	20	33.9	56	31.6	$P=0.83$ ( $\chi^2$ )
	Secundario completo	20	33.9	54	30.5	
	Universitario	9	15.3	19	10.7	
Educación paterna	Primario completo	30	50.8	73	41.2	$P=0.25$ ( $\chi^2$ )
	Secundario completo	9	15.3	43	24.3	
	Universitario	4	6.8	9	5.1	
Trabajo paterno	Frigorífico	4	6.8	1	0.6	12.8 (1.31-307) $P=0.014$
	Metalúrgicos	3	5.1	9	5.1	1 (0.21-4.23) $P=0.97$
	Fábrica	6	10.2	8	4.5	2.39 (0.7-8) $P=0.11$
	Desocupados	2	3.4	5	2.8	1.21 (0.16-7.2) $P=1$
Medicación de la madre durante el embarazo	Ninguno	27	45.8	80	45.2	1.01 (0.54-1.93) $P=0.93$
	Antibióticos	9	15.3	6	3.4	5.13 (1.57-17.1) $P=0.001$
	Vitaminas	15	25.4	46	26.0	0.97 (0.47-2) $P=0.93$
Tabaco durante el embarazo		16	27.1	27	15.2	2 (0.96-4.42) $P=0.06$
Alcohol durante el embarazo		1	1.7	4	2.3	0.75 (0.03-7.29) $P=0.79$
Edad de la madre en el parto		Media: 27.59 Mediana: 27 años		Media: 25.5 Mediana: 24 años		$P=0.051^*$

\* Prueba de Mann Whitney

**Cuadro 3. Tipo de parto y vitalidad neonatal.**

		Casos (n=59)		Controles (n=177)		OR (IC95%)
		n	%	n	%	
Vía parto	Vaginal	34	57.6	107	60.5	0.86 (0.46-1.64) <i>P</i> =0.70
	Cesárea	25	42.4	68	38.4	
Causa de cesárea	Falta de progresión	6	10.2	13	7.3	1.43 (0.46-4.3) <i>P</i> =0.48
	Injuria fetal	2	3.4	1	0.6	6.18 (0.43-175) <i>P</i> =0.18
Score Apgar	Vigoroso	49	83.1	149	84.2	0.41 (0.09-1.55) <i>P</i> =0.24
	Deprimido	3	5.1	22	12.4	
Presentación cefálica		53	89.8	155	87.6	1.25 (0.45-3.66) <i>P</i> =0.64
ARM* neonatal	Sí	4	6.8	14	7.9	0.85 (0.22-2.92) <i>P</i> =1

\*ARM: asistencia respiratoria mecánica

## Discusión

En el análisis de factores de riesgo para el desarrollo de craneosinostosis en la muestra evaluada en nuestro hospital puede afirmarse que existe una asociación positiva entre la ingesta de antibióticos por parte de la madre durante el embarazo y el diagnóstico de craneosinostosis en su hijo; también se observó una asociación entre el trabajo paterno en un frigorífico y el desarrollo de craneosinostosis en su hijo.

En el análisis de los datos de nuestra muestra se constató que esta patología se presentó predominantemente en varones: 86.4%. Este dato coincide con la literatura: Zeiger<sup>4</sup> tiene en su población estudiada con predominio de sexo masculino 4.5:1. Kallen<sup>5</sup> señala al sexo masculino como factor de riesgo para craneosinostosis; sobre todo el tipo de craneosinostosis sagital.

Di Rocco,<sup>6</sup> en su artículo sobre craneosinostosis no sindrómica, señala la escafocefalia y la trigonocefalia, con una frecuencia de 61.2 y 24.8% respectivamente, como las formas más frecuentes de craneosinostosis en una población de 2 412 pacientes. Nuestra población, a pesar de ser más pequeña, muestra frecuencias bastante parecidas: 71.2% para escafocefalia y 20.3% para trigonocefalia.

Autores como Kallen<sup>5</sup> y Alderman<sup>7</sup> señalaron el valor significativo del consumo de tabaco durante

el embarazo. Este resultado en la muestra estudiada mostró un OR =2 (IC 95% 0.96-4.42) lo que evidencia una tendencia que coincide con los estudios comentados.

Respecto al consumo de alcohol, no se observó una asociación significativa. Debería considerarse la posibilidad de que las madres interrogadas se rehusaron a admitir la ingesta de alcohol en el embarazo. De cualquier modo, los controles tampoco lo señalaron.

La variable consumo de antibióticos durante el embarazo tuvo valor estadísticamente significativo para nuestra población. No existe suficiente información en la literatura sobre la influencia de drogas en el desarrollo de craneosinostosis: se señalan algunos anticonvulsivantes, fluconazol, metotrexato y ciclofosfamida.<sup>3</sup> Por otra parte, la mayoría de las madres interrogadas no pudieron precisar que antibióticos consumieron por lo que no se puede sacar conclusiones sobre la asociación entre determinados fármacos y la patología que presentaron los niños analizados en nuestra investigación. También debe aclararse que la patología más frecuentemente observada en el embarazo, por la que las madres pudieron haber tomado antibióticos, fue la infección urinaria. Este dato que las madres no recordaron en las entrevistas, constituye un aspecto débil de los estudios retrospectivos: sesgo de recuerdo.

Resultó llamativo y de difícil explicación el hallazgo de la variable del trabajo paterno en un frigorífico como factor de riesgo. No podemos señalar con conocimiento suficiente la existencia de un tóxico ambiental que constituya el factor de riesgo. En una comunicación posterior con estos casos pudimos completar la siguiente información: los 4 casos tenían en común el área de residencia (Gran Buenos Aires); aunque viven a varios kilómetros de distancia entre sí, todos trabajaban en frigoríficos diferentes, el tiempo que llevaban de trabajo en los frigoríficos variaba desde casi 40 años hasta haber empezado a trabajar casi al mismo tiempo de comenzado el embarazo. Las tareas que realizaban en el frigorífico eran bastante similares: obreros que trabajaban preparando embutidos, realizando cortes, etc. Bradley<sup>8</sup> analizó la ocupación de los padres y su relación con craneosinostosis en los hijos y observó que existía un moderado incremento en el OR en relación con la ocupación del padre en agricultura, forestación, mecánica y reparaciones de vehículos, electricidad e instalaciones electrónicas. Según el mismo autor, existirían diversos modos de exposición en el lugar de trabajo que podrían resultar en exposición de la madre embarazada a tóxicos. Diversos agentes ambientales, como productos químicos y radioactividad pueden tener efecto mutagénico sobre el ADN del espermatozoide antes de la concepción. Sustancias teratogénicas pueden ser llevadas al hogar a través del uniforme de trabajo. Agentes tóxicos pueden ser transmitidos a la madre a través del semen.

Zeiger<sup>4</sup> refiere como variable significativa el nivel de educación de ambos padres, siendo los padres de los controles quienes presentaban mayor nivel de educación. En la muestra estudiada por nosotros, no se observó diferencias estadísticamente significativas de los casos respecto a los controles en relación con esta variable.

Alderman<sup>9</sup> estudió la relación entre la altura sobre el nivel del mar en que vive la madre durante el embarazo y el desarrollo de craneosinostosis, y ob-

servó mayor frecuencia de craneosinostosis en madres que vivieron su embarazo en un sitio ubicado a más de 2 000 metros de altura. Esto produciría una exposición a hipoxemia intermitente al feto. La muestra estudiada por nosotros pertenece a población residente en la ciudad de Buenos Aires y sus alrededores en un 86%; toda esta zona es de llanura a nivel del mar, por lo cual no es factible sacar conclusiones.

Dado que la craneosinostosis verdadera se desarrolla dentro del período prenatal, fueron analizadas numerosas variables vinculadas al embarazo y el parto, las cuales están señaladas en los cuadros 2 y 3. Como puede comprobarse, la mayoría de ellas no fueron estadísticamente significativas.

Hay información en la literatura médica que señala asociación positiva entre craneosinostosis y tratamientos para la infertilidad (citrato de clomifeno, inseminación artificial, reproducción asistida).<sup>10</sup> En la población estudiada, no hubo madres que recibieran dichos tratamientos ni en el grupo de los casos ni en los controles; se debe tener en cuenta que el medio socioeconómico de las familias que se atienden en nuestro hospital es de nivel medio a bajo.

Di Rocco<sup>6</sup> analizó factores de riesgo para el desarrollo de trigonocefalia comparando con pacientes con escafocefalia y comprobó que existía una diferencia estadísticamente significativa respecto al peso al nacimiento, y no había diferencias respecto a variables como edad de los padres en ambos grupos y consumo de valproato de sodio por la madre. Nuestra investigación comparó pacientes con craneosinostosis y controles sin patología neurológica ni neuroquirúrgica y ninguna de estas variables fue significativa.

La literatura señala que pueden existir factores genéticos que determinan el desarrollo de craneosinostosis. Zeiger<sup>4</sup> analizó las mutaciones TWIST y FGFR y no observó que las mismas fueran significativas estadísticamente. Nuestra investigación no contempló realizar la evaluación de estas mutaciones por no tener nuestro hospital la posibilidad de llevar a cabo este estudio.

Los factores de riesgo encontrados para el desarrollo de craneosinostosis verdadera en la muestra estudiada son: consumo de antibióticos durante el embarazo y trabajo del padre en un frigorífico. Se requieren futuros estudios con una muestra más amplia e idealmente un diseño pros-

pectivo para obtener mayor información sobre factores de riesgo para el desarrollo de craneosinostosis.

Autor de correspondencia: Dr. Hernán Rowensztein.  
Correo electrónico: hrowens@intramed.net.ar

---

## Referencias

1. Portillo S, Konsol O, Pico P. Deformidad craneana. Su importancia en la pediatría general. Arch Argent Pediatr 2004;102:190-202.
2. Jaimovich R, Monges J. Craneosinostosis. En: Fejerman N, Fernández AE. Neurología Pediátrica. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 1997.pp.804-807.
3. Ridgway E, Weiner H. Deformidades del cráneo. En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Neurocirugía. México: Ed. McGraw Hill Interamericana; 2004;2: 337-364.
4. Zeiger J, Beaty T, Hetmanski J, Wang H, Scott A, Kasch L, et al. Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis. J Craniofac Surg 2002;13: 602-606.
5. Kallén K. Maternal smoking and craniosynostosis. Teratology 1999;60:146-150.
6. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. J Neurosurg Pediatr 2009;4:21-25.
7. Alderman BW, Bradley CM, Greene C. Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. Teratology 1994;50:13-18.
8. Bradley C, Alderman BW, Williams MA, Checkoway H, Fernbach SK, Greene C, et al. Parental occupations as risk factors for craniosynostosis in offspring. Epidemiology 1995;6:306-310.
9. Alderman BW, Zamudio S, Baron AE. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. Int J Epidemiol 1995;24:420-426.
10. Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, Romitti PA. Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. Pediatrics 2003;111:1163-1166.