



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina
Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**“Hendiduras faciales: Experiencia de
10 años en el Instituto Nacional de
Perinatología”**

T e s i s

Que para obtener el título de
Especialista en Medicina Materno-Fetal

PRESENTA

LUZ ENGRACIA CERVANTES PARRA

**DR. MARIO E. GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR**

**DRA. BERENICE VELAZQUEZ TORRES
DIRECTORA DE TESIS**



MÉXICO, D.F.

JULIO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de Tesis

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta

Jefe de Servicio de Medicina Materno-Fetal

Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Materno-Fetal

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Berenice Velázquez Torres

Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno-Fetal

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

COORDINADOR DE TESIS

Med. Cir. Salvador Gaviño Ambriz

Director de Enseñanza

"Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque la fé mueve montañas. No se mueve la hoja del árbol sin la voluntad del Señor.

A mis Padres, porque la perseverancia trasciende mas allá de ti mismo, gracias por su gran ejemplo de trabajo y dedicación, por darme las herramientas para construir una vida mejor, por compartir este sueño conmigo, y sobre todo gracias por su amor, este logro es de ustedes también.

A mis hermanos, Francisco, Julio César y Gamaliel por compartir la vida conmigo y ser mi familia; donde quiera que estemos, siempre estaremos juntos.

A mis sobrinos, Sarah, Alberto, Fernanda y Carolina (que viene en camino) solo por existir, por sus ocurrencias y por ser un estímulo para dejar un mundo mejor que el que yo encontré, Gracias a sus mamás también.

A Claudio, gracias por compartir conmigo risas y lágrimas, sueños, desvelos, comida, ayunos, el cielo y el mar, el piso y el techo, la luna, el sol y tantas y tantas cosas, además de amor.

A mis Maestros, gracias por brindarme las bases necesarias para descubrir que todo es posible, y para ver más allá de donde ven los demás.

A mis Abuelitos, por su paciencia por compartir conmigo su experiencia y sabiduría, las mejores cosas no siempre se aprenden en la escuela.

A mis amigos y compañeros, por compartir conmigo esta etapa.

ÍNDICE

1. Capítulo III	
a. Introducción	5
b. Resumen	6
2. Capítulo IV	
a. Planteamiento del problema	8
3. Capítulo V	
a. Marco Teórico.....	9
i. Embriología del desarrollo craneofacial .	9
ii. Arcos faríngeos	10
iii. Bolsas faríngeas	10
iv. Hendiduras faríngeas	11
v. Formación de la cara	12
vi. Cavidades nasales	13
vii. Desarrollo del ojo	13
viii. Formación de la cara	14
ix. Regulación molecular del desarrollo facial .	16
x. Epidemiología	17
xi. Clasificación de hendiduras faciales	17
xii. Patogénesis de las hendiduras faciales	20
xiii. Labio y paladar hendido	20
xiv. Holoprosencefalia	23
xv. Secuencia de bandas amnióticas.....	25
xvi. Alteraciones genéticas	26
xvii. Diagnóstico	28
4. Capítulo VI	
a. Objetivos	30
b. Hipótesis	30
c. Justificación	31
5. Capítulo VII	
a. Metodología	32
6. Capítulo VIII	
a. Resultados	36
b. Discusión	50
7. Capítulo IX	
a. Conclusiones	54
8. Capítulo X	
a. Anexos	56
9. Capítulo XI	
a. Bibliografía	58

CAPÍTULO III

INTRODUCCIÓN

Los defectos faciales, en particular las hendiduras faciales, representan una de los defectos más comunes al nacimiento y de estas hendiduras, las más frecuentes son el labio y paladar hendido. Las hendiduras faciales representan un fuerte impacto no solo en la morbilidad, sino también en la calidad de vida y en la economía de las familias, ya que en México aún existe un gran rezago en atención especializada y multidisciplinaria para estos pacientes. El diagnóstico prenatal de las hendiduras faciales es de vital importancia para detectar anomalías asociadas y poder establecer un pronóstico a futuro, además de facilitar la preparación del equipo de salud necesario para la atención del recién nacido y con esto disminuir la morbilidad perinatal por esta causa. En México se calcula una incidencia de 1.39 casos por cada 1000 nacidos vivos, con un aproximado de 9 a 10 casos nuevos por día¹

El presente estudio analiza de manera retrospectiva, los resultados perinatales obtenidos en pacientes con embarazos complicados con un feto con hendidura facial, con y sin anomalías asociadas en el Instituto Nacional de Perinatología. Este estudio tiene como objetivo describir las condiciones clínicas maternas detectadas al inicio del embarazo, sus principales características al momento del diagnóstico, el manejo al momento de la resolución del embarazo, las complicaciones y los resultados perinatales obtenidos. Para realizar este análisis se analiza la información obtenida de los expedientes clínico y de seguimiento del departamento de Medicina-Materno fetal de todas las pacientes que cursaron con embarazo complicado con alguna hendidura facial sindrómica y no sindrómica desde 1998 hasta 2008, analizando la evolución del embarazo y resultados perinatales y comparando nuestros resultados con la literatura ya existente, de este modo podremos señalar focos de atención especial para poder establecer medidas preventivas y/o terapéuticas para el diagnóstico manejo de futuras pacientes con las mismas condiciones.

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución y resultado perinatal de embarazos complicados con fetos con hendiduras faciales aisladas y defectos estructurales asociados, con seguimiento en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido desde 1997 a 2008.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo. Se analizaron 152 embarazos complicados con fetos con Hendidura facial aislada y con defectos estructurales asociados que llevaron su seguimiento en el Departamento de Medicina Materno-Fetal y en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 1997 a 2008. Se obtuvieron los datos deseados de los expedientes de seguimiento de Medicina Materno-Fetal y el expediente clínico de la paciente.

Resultados: el promedio de edad fue de 27.74 ± 7.52 años, con el mayor número de casos entre los 20 y 24 años. La edad promedio al diagnóstico de hendiduras faciales fue de 27.5 semanas ± 6.4 . La interrupción del embarazo fue en promedio a la semana 35.1 ± 5.6 . En 43.4% de los casos no se encontraron defectos estructurales mayores asociados a la hendidura facial. Las alteraciones estructurales más comúnmente asociadas fueron las alteraciones cerebrales, cardíacas y alteraciones de las extremidades.

Conclusiones: el embarazo en la paciente con feto con hendidura facial en el Instituto Nacional de Perinatología es frecuente, presentando una alta prevalencia en relación a los defectos que acuden al departamento de Medicina Materno-Fetal para su seguimiento. El estudio de necropsia es muy importante para un mejor asesoramiento a nuestras pacientes.

ABSTRACT

Objective. To describe the evolution and perinatal outcomes of complicated pregnancies with a fetus affected with isolated facial clefts and associated structural defects, with monitoring in the National Institute of Perinatology in the period from 1997 to 2008.

Material and methods. A retrospective, descriptive study was made. We analyzed 152 complicated pregnancies with isolated facial cleft and with structural defects associated, whose had their prenatal monitoring at the Department of Maternal-Fetal Medicine and at the National Institute of Perinatology in the period between 1997 and 2008. The data was obtained from monitoring records already present at the Department of Maternal-Fetal Medicine and the clinical file of each patient.

Results. The mean age was 27.74 ± 7.52 years, with the higher number of cases between 20 and 24 years. The mean gestational age at the diagnosis moment of facial clefts was 27.4 ± 6.4 weeks gestation. The termination of

pregnancy was by 35.1 ± 5.6 weeks gestation. In 43.4% of cases there were no mayor structural defects associated to facial cleft. The estructural alterations commonly associated were the cerebral, cardiac and extremities alterations.

Conclusions. The pregnancy in the patient with fetus with facial cleft in the National Institute of Perinatology is frequent, with a high prevalence in the group that come to the Department of Maternal-Fetal Medicine for monitoring. The autopsy report is important for a better assessment to the patients.

CAPÍTULO IV

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

México, un país con economía emergente aún cuenta con grandes problemas de salud sin resolver. El caso de las hendiduras faciales no es la excepción, el diagnóstico prenatal aún es posible solo en algunos centros de atención especializada, y el tratamiento demanda atención multidisciplinaria que aún no se encuentra disponible para toda la población en nuestro país. El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de concentración para la atención de pacientes con factores de riesgo o con embarazos complicados con alteraciones estructurales fetales, incluyendo las hendiduras faciales, en donde el Departamento de Medicina Materno-fetal da seguimiento a estas pacientes una vez que se diagnostica algún defecto estructural fetal hasta el término del embarazo. Es de suma importancia conocer las características clínicas de éstas pacientes al momento del diagnóstico, así como la frecuencia observada en los defectos faciales y otros defectos asociados a éstos; con esto podremos obtener una visión más amplia del comportamiento de estos embarazos en nuestra institución y de este modo plantear estrategias dirigidas a mejorar el manejo de estas pacientes y sus fetos, para poder impactar positivamente sobre el pronóstico del recién nacido, así como en el futuro reproductivo de la madre.

CAPÍTULO V

ANTECEDENTES

Las características faciales de una persona, son parte de su personalidad, y puede ser que nos den una idea de su personalidad, intelecto y carácter; cuando un niño nace con algún defecto facial, particularmente una hendidura como labio y paladar hendido, estas características se ven amenazadas. Una hendidura craneofacial se define como un defecto parcial o total de los tejidos craneofaciales. El grado de severidad puede ir desde una pequeña excavación en la piel, pérdida de cabello, ojos rasgados, hasta ausencia de la nariz y la cara, pasando por hendiduras nasales, labiales y palatinas. Las hendiduras faciales pueden ocurrir en casi cualquier parte del área craneofacial, de manera uni o bilateral y ocasionar serias alteraciones en la apariencia física de las personas así como problemas en la función. Aunque desde el punto de vista embriológico las hendiduras faciales son distintas, es de gran utilidad estudiarlas de manera global, debido a su situación anatómica y su baja frecuencia, con la finalidad de poder clasificarlas y establecer un manejo mas sistematizado para el ^{tratamiento1,2,3}.

En 1981, El comité de Nomenclatura y clasificación de anomalías craneofaciales de la Asociación Americana de Paladar hendido agrupó las alteraciones faciales de acuerdo a sus diversas etiologías, su anatomía y tratamiento, proponiendo una clasificación en 5 categorías que nos da un panorama general para entender la etiología, evaluación y tratamiento de la mayoría de las anomalías craneofaciales^{4,5}.

- I. Hendiduras faciales/encefaloceles y disostosis
- II. Atrofia/hipoplasia
- III. Neoplasia/hiperplasia
- IV. Craneosinostosis
- V. No clasificadas

EMBRIOLOGIA DEL DESARROLLO CRANEOFACIAL

El desarrollo embriológico normal de la cara y el cráneo humano fue descrito por Sperber, resaltando que las crestas neurales son de particular importancia para el desarrollo de las estructuras faciales. Cualquier disrupción en la migración ordenada y diferenciación de éstas células puede tener graves consecuencias, manifestándose en defectos congénitos. Las primeras 12 semanas de gestación representan el periodo crucial de la organogénesis por lo que es en este periodo donde se establecen la mayoría de los defectos faciales congénitos^{5,6,8}.

EL tejido mesodérmico que interviene en la formación de la región de la cabeza deriva del mesodermo paraaxial y de la lámina lateral del mesodermo, la cresta neural y las placodas ectodérmicas. El mesodermo paraaxial forma el piso de la bóveda craneal, una pequeña porción de la región occipital, todos los músculos voluntarios de la región craneofacial, la dermis y los tejidos conectivos de la región dorsal de la cabeza. Las células de la cresta neural forman las estructuras esqueléticas de la región media de la cara y de los arcos faríngeos y los demás tejidos de éstas. Entre la cuarta y la quinta semana de gestación aparecen los arcos branquiales que están constituidos por barras de tejido mesenquimatoso separadas por surcos profundos llamados hendiduras faríngeas o branquiales. Simultáneamente al desarrollo de los arcos y las hendiduras, aparecen evaginaciones llamadas bolsas faríngeas, a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, la porción más craneal del intestino anterior. Estas bolsas se introducen en el mesénquima circundante, pero no establecen una comunicación abierta con las hendiduras externas. Los arcos faríngeos contribuyen a la formación del cuello y la cara^{5,6}.

ARCOS FARÍNGEOS

Cada arco faríngeo se compone de un núcleo central del tejido mesenquimatoso. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y del cuello, cada arco faríngeo posee sus propios componentes musculares y su propio nervio craneal por lo que cualquiera que sea el sitio a donde emigren las células llevarán con ellas su componente nervioso y su componente arterial^{6,8}.

El Primer arco faríngeo está compuesto por una porción dorsal, el proceso maxilar que dará origen al premaxilar, maxilar, hueso cigomático y una parte del hueso temporal por osificación membranosa. La musculatura está constituida por los músculos de la masticación y la inervación es suministrada por la rama mandibular del trigémino. El segundo arco dará origen al estribo, la apófisis estiloides del hueso temporal, el ligamento estilohioideo, entre otros y a los músculos de la expresión facial, todos éstos inervados por el nervio facial, correspondiente a este arco. El cartílago del tercer arco faríngeo da origen a la porción inferior del cuerpo y el asta mayor del hueso hioides, los músculos estilofaríngeos inervados por el nervio glossofaríngeo, del tercer arco. Los componentes cartilaginosos del cuarto y sexto arco se fusionan para formar los cartílagos de la laringe y los músculos del cuarto arco son inervados por la rama laríngea superior del vago, el nervio del cuarto arco y los músculos intrínsecos de la laringe recibe inervación de la rama laríngea recurrente del vago, nervio del sexto arco^{5,6,8}.

BOLSAS FARÍNGEAS

El embrión humano cuenta con cinco pares de bolsas faríngeas. La última es atípica y se considera parte de la cuarta. La primera bolsa faríngea formará el conducto auditivo externo, la cavidad timpánica primitiva y la trompa de Eustaquio. El revestimiento de la cavidad timpánica participa ulteriormente en la formación de la membrana timpánica. La segunda bolsa faríngea formará la amígdala palatina. Entre el tercero y el quinto mes se produce la infiltración gradual por tejido linfático de la amígdala. Una porción de la bolsa no desaparece y se observa en el adulto como fosa amigdalina. La tercera bolsa formará la glándula paratiroides inferior y el timo y la cuarta bolsa faríngea forma la glándula paratiroides superior.^{5,6,8}

HENDIDURAS FARÍNGEAS

El embrión a las 5 semanas cuenta con 4 hendiduras faríngeas, de las cuales solamente una contribuye a la estructura definitiva del embrión. La porción dorsal de la primera hendidura origina el conducto auditivo externo. El revestimiento epitelial del fondo del conducto forma el tímpano. La proliferación activa del tejido mesenquimatoso en el segundo arco ocasiona una superposición de los arcos tercero y cuarto y al último se fusiona con el llamado relieve epicárdico en la porción inferior del cuello y la segunda, tercera y cuarta hendidura pierden contacto con el exterior. Las hendiduras forman una cavidad revestida por epitelio ectodérmico, el seno cervical, el cual desaparece por completo durante el desarrollo ulterior.^{5,6,8}

FORMACIÓN DE LA CARA

A finales de la cuarta semana aparecen los **procesos faciales**, formados por mesénquima derivado de la cresta neural y por el primer par de arcos faríngeos. Los procesos maxilares surgen lateralmente al estomodeo y en posición caudal a éste los procesos mandibulares. La prominencia frontonasal, formada por la proliferación del mesénquima situado ventralmente a las vesículas cerebrales, constituye el borde superior del estomodeo. A cada lado de la prominencia frontonasal se observan engrosamientos locales del ectodermo superficial, las placodas olfatorias, originadas por la influencia inductora de la porción ventral del cerebro anterior.

Durante la quinta semana, las placodas nasales se invaginan para formar las fositas nasales, con lo cual aparecen rebordes de tejido que rodean a cada fosita y forman los procesos nasales. Los del lado externo son los procesos nasales laterales y los del lado interno son los procesos nasales mediales.

En el curso de las dos semanas siguientes los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y simultáneamente crecen en dirección medial y comprimen a los procesos nasales mediales hacia la línea media. Posteriormente, la hendidura que se encuentra entre el proceso nasal medial y el maxilar queda cubierta y ambos procesos se fusionan. En consecuencia, el labio superior se forma por la fusión de los procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. Los procesos nasales laterales no participan en la formación del labio superior. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media^{2,3,5,6,8}.

Al principio los procesos maxilares y nasales están separados por el surco nasolagrimal. El ectodermo del suelo de este surco forma el conducto y el saco lagrimal. Después del desprendimiento del cordón, los procesos maxilar y nasal lateral se unen y el conducto nasolagrimal va desde el ángulo interno del ojo hasta el meato inferior de la cavidad nasal. Los procesos maxilares se ensanchan para formar los carrillos y los maxilares superiores.

La nariz se forman a partir de 5 prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz, los procesos nasales mediales fusionados forman la cresta y la punta, y los procesos nasales laterales forman las alas de la nariz.

PROMINENCIA O PROCESO	ESTRUCTURAS QUE FORMAN
FRONTONASAL	Frente, puente de la nariz, procesos nasales medial y lateral
MAXILAR	Carrillos, porción lateral del labio superior
NASAL MEDIAL	Surco subnasal labio superior (philtrum), cresta y punta de la nariz.
NASAL LATERAL	Alas de la nariz
MANDIBULAR	Labio inferior

Tabla 1. Estructuras embriológicas de dan origen a la nariz.

Por el crecimiento medial de los procesos maxilares, los dos procesos nasales mediales se fusionan formando el segmento intermaxilar, compuesto por: a) un componente labial, que forma el surco subnasal del labio superior; b) un componente maxilar superior, que lleva los cuatro incisivos y c) un componente palatino, que forma el paladar primario triangular. En dirección craneal, forma la prominencia frontonasal. La porción principal del paladar definitivo es formada por dos evaginaciones laminares de los procesos maxilares, llamadas prolongaciones o crestas palatinas, aparecen en la sexta semana de desarrollo y descienden oblicuamente a ambos lados de la lengua. En la séptima semana ascienden hasta alcanzar una posición horizontal por arriba de la lengua y se fusionan entre sí formando así el paladar secundario. Hacia adelante, las crestas se fusionan con el paladar primario triangular. Al mismo tiempo que se fusionan las crestas palatinas, el tabique nasal crece hacia abajo y se une con la superficie cefálica del paladar neoformado^{6,8}.

CAVIDADES NASALES

Durante la sexta semana de desarrollo, las fositas olfatorias se profundizan por el crecimiento de los procesos nasales que las rodean y también porque se introducen en el mesénquima subyacente. Más tarde, con la formación del paladar secundario y el desarrollo de las cavidades nasales primitivas, las coanas definitivas se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe. Los senos paranasales se desarrollan a modo de divertículos de la pared lateral de la nariz y se extienden dentro de los huesos maxilar superior, etmoides, frontal y esfenoides. Alcanzan sus dimensiones máximas durante la pubertad y contribuyen a la forma definitiva de la cara la cual no solo se determina por el crecimiento de los senos, sino también por el desarrollo del maxilar inferior y el superior para alojar a los dientes. Los dientes se originan a partir de una interacción epitelio mesenquimática entre el epitelio oral y el mesénquima que se encuentra por debajo, derivado de las células de la cresta neural. Alrededor de la sexta semana de desarrollo, la capa basal del revestimiento epitelial de la cavidad bucal origina una estructura en forma de C llamada lámina dental, la cual originará esbozos dentarios.

DESARROLLO DEL OJO

El desarrollo del ojo inicia en el embrión en el día 22 en forma de dos surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior. Al cerrarse el tubo neural, estos surcos producen evaginaciones del cerebro anterior, denominadas vesículas ópticas. Estas vesículas se ponen en contacto con el ectodermo superficial e inducen los cambios para la formación del cristalino. Durante la séptima semana, los labios de la fisura coroidea se fusionan y la boca de la cúpula óptica se transforma en un orificio redondo, la futura pupila. En la porción óptica de la retina, las células que rodean al espacio intrarretiniano se diferencian en los elementos fotorreceptores, los bastones y los conos. La córnea está formada por: a) una capa epitelial derivada del ectodermo superficial, b) el estroma, que se continua con la esclerótica y c) una capa epitelial que rodea a la cámara anterior del ojo. El cuerpo vítreo se forma de una sustancia gelatinosa que se produce entre los espacios intersticiales de la red de fibras entre el cristalino y la retina^{6,7,8}.

FORMACION DE LA CARA

A partir del mesodermo paraaxial se desarrolla la lamina lateral del mesodermo de donde derivan los somitómeros en la región cefálica y somitas desde la región occipital hasta el extremo caudal, los cuales se diferencian en una porción ventromedial llamada esclerotoma y una parte dorsolateral denominada dermatomiotoma. Al final de la cuarta semana, las células del esclerotoma se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo llamado mesénquima o tejido conectivo embrionario, éstas células se caracterizan por que emigran y se

diferencian en fibroblastos, condroblastos u osteoblastos. Las células de la cresta neural de la región de la cabeza también se diferencian en mesénquima y participan en la formación del hueso del cráneo y la cara^{7,8}.

El cráneo se divide en dos partes. El **neurocráneo** que forma una cubierta protectora para el encéfalo, y el **viscerocráneo**, que constituye el esqueleto de la cara. El viscerocráneo se origina principalmente en los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos. El primer arco da origen a una porción dorsal, el proceso maxilar, que se extiende hacia adelante por debajo de la región del ojo y da lugar al maxilar, hueso cigomático y parte del hueso temporal. La porción ventral se denomina proceso mandibular y contiene el cartílago de Meckel. El mesénquima que rodea a este cartílago se condensa y osifica por osificación membranosa para dar origen a la mandíbula. El extremo dorsal del proceso mandibular, junto con el del segundo arco faríngeo da origen al yunque, el martillo y el estribo. El mesénquima de los huesos de la cara deriva de células de la cresta neural que forman los huesos nasal y lagrimal. En un principio, la cara es pequeña debido a la falta virtual de los senos paranasales y el tamaño reducido de los huesos, sobre todo de los maxilares.

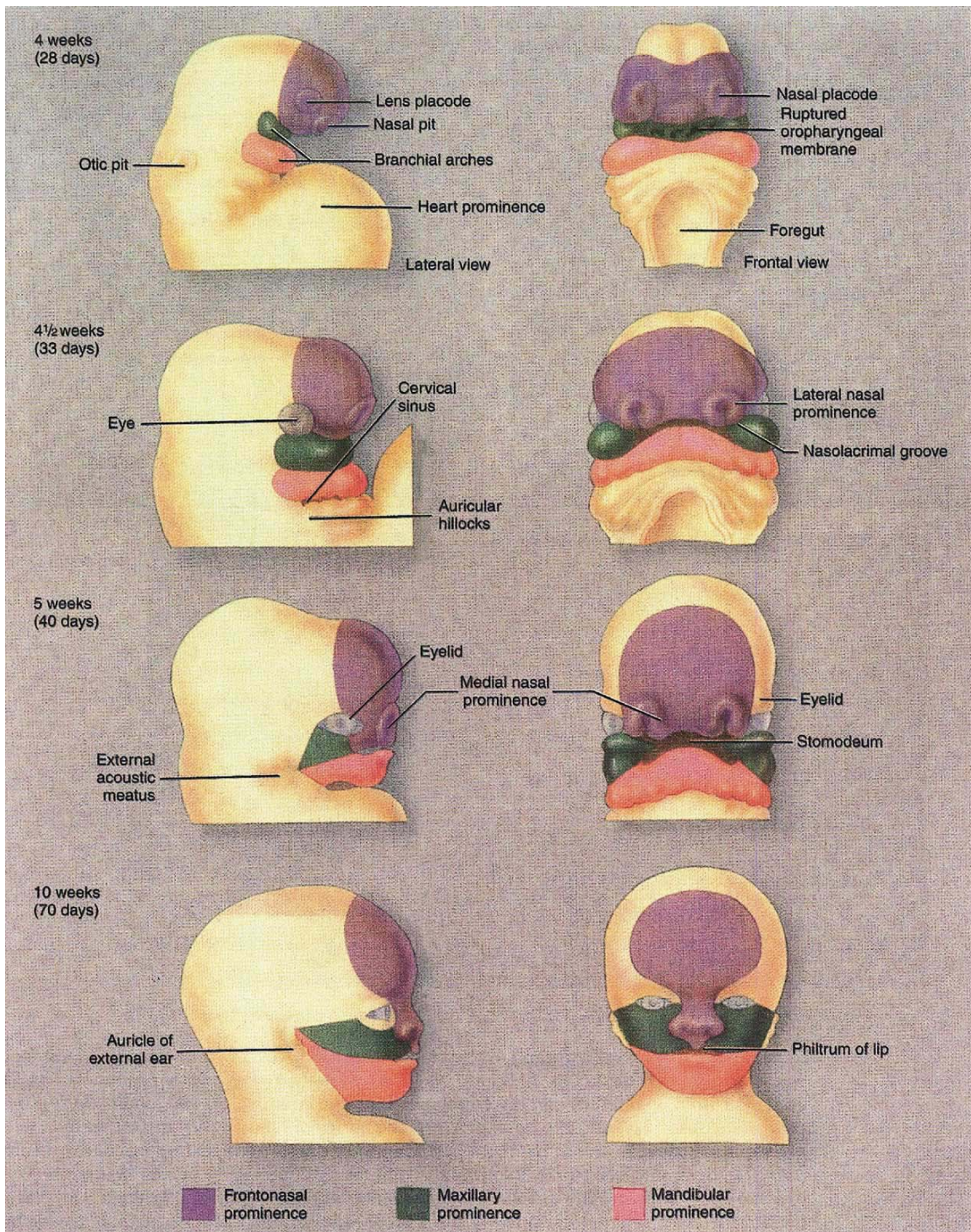


Figura 1. Embriología de la formación de la cara².

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO FACIAL

Muchas de las estructuras faciales derivan de células de la cresta neural que emigran hacia los arcos faríngeos desde los bordes de los pliegues neurales craneales. En el rombencéfalo, las células de la cresta se originan en regiones segmentadas denominadas rombómeros. En el cerebro posterior se encuentran ocho de estos segmentos (R1 a R8) y las células de la cresta que se originan en segmentos específicos van a poblar arcos específicos.

Las células de la cresta R1 y R2 emigran al primer arco, las células de R4 se dirigen al segundo arco, las provenientes de R6 y R7 se localizan en el tercer arco, y las de R8 en los arcos cuarto y sexto. Además, el primer arco recibe células de la cresta originadas en el cerebro medio. Muy pocas células de las crestas se originan en R3 y R5. La mayoría parte de las células de estos rombómeros experimentan muerte celular por apoptosis, mientras que solo unas pocas migran con células de la cresta originadas en segmentos adyacentes.

El patrón de los arcos faríngeos con excepción del primero, es regulado por los genes **HOX** llevados por las células de la cresta neural que migran hacia estas regiones. Además los genes parálogos como *HOXA3*, *HOXB3* y *HOXD3* comparten dominios similares de expresión. Estos patrones de expresión determinan la organización de los ganglios y nervios craneales y de las vías de migración de las células de la cresta neural. Inicialmente las células de la cresta neural expresan los genes *HOX* de su segmento de origen, pero el mantenimiento de esta expresión específica depende de la interacción de estas células con el mesodermo de los arcos faríngeos; las células de la cresta solas no pueden establecer o mantener el patrón de expresión. No se conoce el modo cómo se traduce el código para controlar la diferenciación de los arcos, pero deben estar involucrados un sinnúmero de los reguladores corriente arriba y corriente abajo. **Sonic Hedgehog** puede ser uno de los reguladores corriente arriba, dado que se expresa en los arcos y se ha demostrado que regula la expresión de los genes *HOX*. Los retinoides también pueden regular la expresión de los genes *HOX* de una manera dependiente de su concentración. La regulación se produce por medio de los elementos de respuesta del ácido retinóico (RARE), los cuales son sitios de unión para el ácido retinóico en las regiones promotoras de los genes *HOX*. Las deficiencias y los excesos de los retinoides interfieren en la migración y la identidad axial de las células de la cresta del cerebro posterior, lo que acarrea graves defectos faciales. **PAX6** es el gen regulador clave para el desarrollo del ojo. Inicialmente, este factor de transcripción se expresa en una banda en el reborde neural anterior de la placa neural, inmediatamente antes de comenzar la neurulación. En este estadio, hay un único campo ocular que posteriormente se separa en los dos primordios ópticos. La señal para esta separación del campo es **Sonic Hedgehog**, expresado en la placa procordal^{6,7,17,18}.

EPIDEMIOLOGIA

Por mucho, la anomalía craneofacial más común es el labio y paladar hendido aislado, seguida del paladar hendido aislado. La incidencia de hendiduras faciales raras se ha estimado en 1.4 a 1.9 casos por 100,000 nacidos vivos. Por otro lado, el labio hendido con o sin paladar hendido ocurre en 14 por 10,000 nacidos vivos. En México, se reporta una incidencia de 1.39 casos por cada 1000 nacimientos, alrededor de 9.6 casos nuevos por día. Hasta el 2003 se calcularon un total aproximado de 139,000 mexicanos afectados con labio y paladar hendido¹. Para paladar hendido aislado, se ha observado una incidencia de 4 por 10,000 nacidos vivos.

Se ha observado un aumento tres veces mayor de labio y paladar hendido en productos de aborto y óbito; también se ha reportado una mayor frecuencia de labio hendido con o sin paladar en hombres y paladar hendido aislado más frecuentemente en mujeres, con una baja incidencia en raza caucásica y mayor frecuencia en Asiáticos y Americanos nativos.

Si existe un miembro afectado la familia tiene un riesgo del 3 al 6 % de recurrencia, si hay un hijo afectado, existe un riesgo de recurrencia del 40% para tener otro hijo afectado, en gemelos monocigóticos afectados el riesgo es de 40 a 50% y en gemelos dicigotos el riesgo es de 5%. Si hay algún sobrino afectado, el riesgo de recurrencia es de 1% y si hay un primo en primera línea, la posibilidad es de 0.5%.^{1,2,20.}

CLASIFICACION DE HENDIDURAS FACIALES

El amplio espectro de las hendiduras faciales hace aún más difícil su clasificación. En 1976, Tessier describió una clasificación anatómica en la cual asignaba un número a cada malformación de acuerdo a su posición en relación a la línea mediasagital. Este sistema ha sido aceptado internacionalmente. Para orientarnos, la órbita se divide en dos hemisferios; los defectos faciales serán aquellos que se observen en el párpado inferior, mejillas y labios y los defectos craneales son aquellos que involucran párpado superior y cráneo (fig. 1). De acuerdo con el esquema de Tessier, los tejidos blandos y óseos no siempre coinciden en las hendiduras. Las hendiduras pueden presentar ausencia de tejido o tejido en exceso, como en la holoprosencefalia, donde la deficiencia de tejido es secundaria a la falla del proscencéfalo embrionario en la división en dos hemisferios cerebrales.^{5,6.}

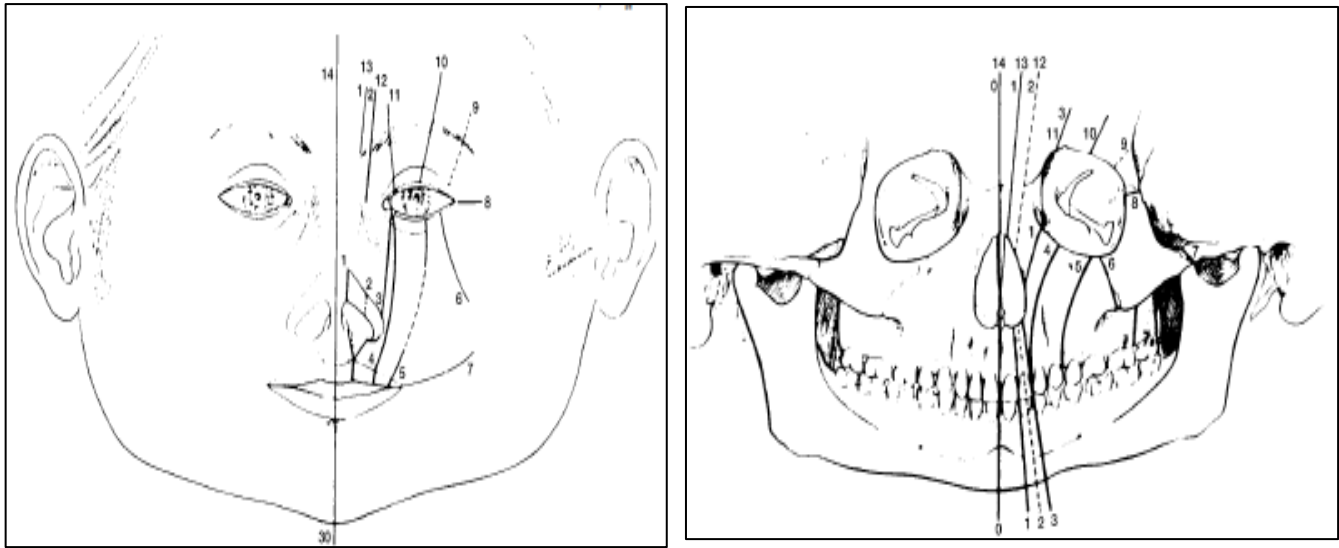


Figura 2. Clasificación de Tessier para hendiduras faciales.^{4,25}

Van der Meulen y cols también elaboraron una clasificación de hendiduras faciales basados en eventos embriológicos de la formación de la cara, utilizando letras para clasificar al cráneo en forma helicoidal y utilizando el término de displasia focal fetal en lugar de hendidura facial para describir un proceso disruptivo en la formación de piel, músculo, hueso y llamar a la anomalía displásica en base a las áreas involucradas (fig.3).

A su vez, Nyberg y cols en 1995 realizaron una clasificación para labio y paladar hendido en base a sus características anatómicas, clasificándolo en 5 tipos (fig. 4) tomando como referencia básica el labio y paladar. Existen otras clasificaciones de hendiduras faciales, basadas en el abordaje quirúrgico para la reparación de los defectos faciales.

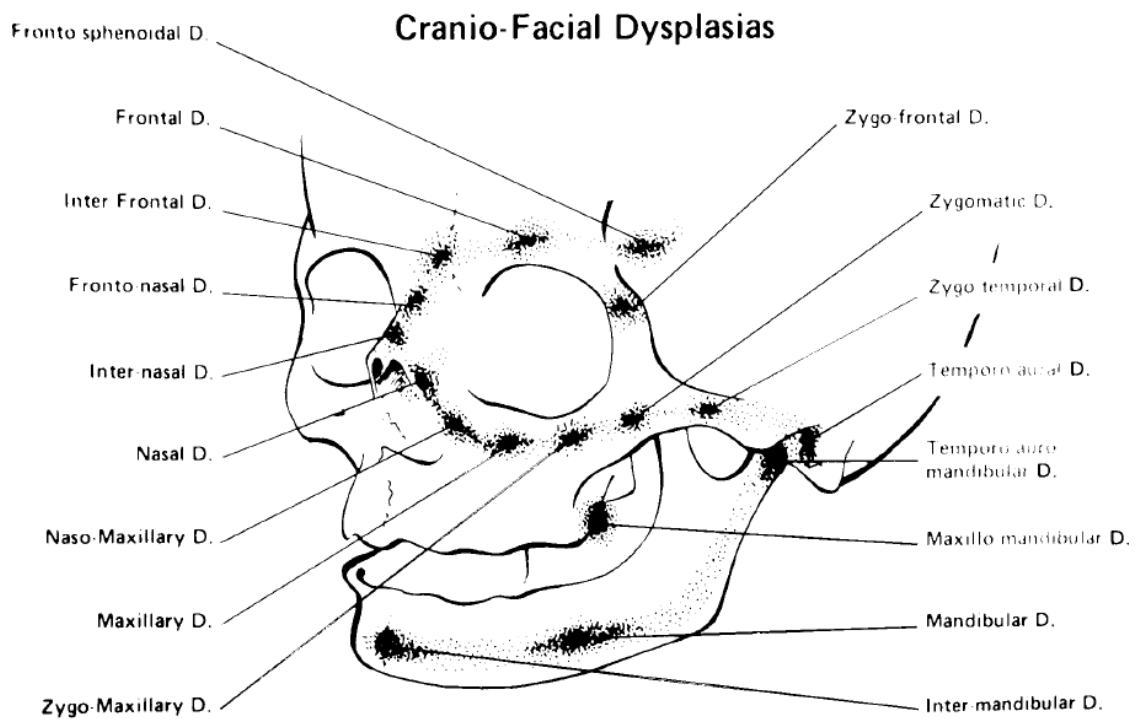


Figura 3. Clasificación de Van Der Meulén de Displasias Craneofaciales⁴







Normal	Without facial cleft			
Type 1	Cleft lip without cleft palate	Normal	Type 1	Type 2
Type 2	Unilateral cleft lip and cleft palate			
Type 3	Bilateral cleft lip and cleft palate			
Type 4	Median cleft lip and palate	Type 3	Type 4	Type 5
Type 5	Cleft associated with amniotic bands			

Figura 4. Clasificación de Nyberg para hendiduras faciales

PATOGENESIS DE LAS HENDIDURAS FACIALES

Existen dos teorías básicas en la formación de las hendiduras faciales. La teoría clásica sustentada por His y Dursy sostiene que las hendiduras faciales son causadas por una falla en la fusión de los procesos faciales, y la teoría mesodérmica, descrita por Pholman y Veau que propone que no existen los procesos faciales y la cara se forma de una membrana ectodérmica bilaminar, si falla la penetración bilaminar, entonces la pared epitelial no tendrá soporte y se formará una dehiscencia. La severidad de la hendidura facial es inversamente proporcional al éxito con que penetra el mesodermo, con diferentes grados de hendiduras completas e incompletas.

La identificación de las base genéticas de muchos síndromes craneofaciales se ha estudiado ampliamente, sin embargo en condiciones en las que no se identifica un patrón de herencia se han identificado cuatro categorías de teratógenos causantes de hendiduras faciales:

1. Radiación
2. Infecciones: toxoplasmosis, rubeola y citomegalovirus han mostrado un incremento en la frecuencia de hendiduras faciales
3. Idiosincrasia materna: las madres de niños con labio y paladar hendido han mostrado una mayor incidencia de fenilcetonuria, así como diabetes.
4. Factores químicos: la deficiencia de vitamina A se ha asociado con incremento en la incidencia de labio y paladar hendido, sin embargo los retinoides se han asociado con incremento en el desarrollo de hendiduras faciales y microsomnia hemifacial. El tabaquismo materno también se ha relacionado con algunos defectos faciales como craneosinostosis.

LABIO Y PALADAR HENDIDO

La compleja embriología del labio y el paladar hace que estos tejidos sean muy vulnerables ante una gran variedad de potenciales interrupciones. Aunque el mecanismo exacto del labio y paladar hendido es difícil de comprender, se cree que es de etiología multifactorial, representando una interacción entre factores genéticos y ambientales durante un estadio crítico de su desarrollo. Puede estar causado por una alteración genética que lleve a una malformación o por influencia de teratógenos que ocasionen una interrupción en el proceso normal de desarrollo o por fuerzas mecánicas que interfieran con la formación normal de tejido y resultar en una deformación^{5,8,9}.

El labio hendido se define como una fisura uni o bilateral que involucra el labio superior y en ocasiones puede acompañarse de paladar hendido, involucrando el paladar blando o duro. La severidad de esta anomalía puede caer en un rango tan amplio que va desde una simple hendidura labial que involucre solamente el paladar blando en la mucosa hasta incompetencia de la faringe, úvula bífida o hendidura palatina completa que involucra al paladar blando y duro y a las cavidades nasales, aproximadamente el 70% de los niños que tienen labio hendido unilateral y el 85% de los que tienen labio hendido bilateral, tendrán también el paladar hendido ^{2,5,23,25}.

Las hendiduras faciales, incluyendo el labio y paladar hendidos se clasifican a su vez como sindrómicas y no sindrómicas, refiriéndose a hendiduras sindromáticas ó sindrómicas cuando se acompañan de otras anomalías estructurales fetales y no sindrómicas cuando se encuentran en forma aislada. Aunque usualmente se encuentran aisladas, las hendiduras labio palatinas pueden encontrarse hasta en un 10% asociadas a algún síndrome. Si se encuentra únicamente fisura labial, hasta en el 30% de los casos se encontrará algún síndrome identificable, mientras que si el paladar hendido ocurre sin fisura labial, se podrá identificar algún síndrome hasta en el 50% de los casos. A su vez, los síndromes que involucran hendiduras faciales, incluyendo el labio y paladar hendido se pueden subdividir en anomalías cromosómicas, alteraciones génicas y exposiciones a teratógenos conocidos y síndromes no categorizados ^{2,5,23,25}.

Aunque los antecedentes familiares de hendiduras faciales son muy importantes, no se ha podido establecer un patrón de recurrencia, un padre afectado con labio y/o paladar hendido tiene un 3 a 5% de riesgo de recurrencia para tener un hijo afectado, sin embargo, cuando un padre tiene un hijo afectado, un padre tiene hasta el 40% de tener otro hijo afectado. Una historia familiar positiva o antecedente de un sobrino afectado tiene un riesgo de hasta 1% de tener un hijo afectado ^{2,5,23,25}.

Aunque se sospechan alteraciones genéticas en la génesis del labio y paladar hendido no se ha identificado un solo gen específico que ofrezca una explicación universal a todos los defectos de labio y paladar. En algunos grupos étnicos se han identificado genes sospechosos en algunos casos con patrones familiares de recurrencia. Las mutaciones que resultan en labio y paladar hendido pueden recurrir en 1q24, 2p, 3p20, 3q, 4q32, 10p15, 17q, 18q y 21q, existen genes específicos que pueden alterar moléculas de señalización, factores de transcripción o la hormona de crecimiento en el desarrollo de las prominencias del

labio y el paladar afectando la emergencia normal de éstas prominencias. Estos factores codifican para el factor de crecimiento transformante α , β 3, AP2 y MSX1.

Se han identificado genes responsables de síndromes específicos en los cuales el paladar hendido es una de las características principales. Entre estos se encuentran el síndrome de Van der Woude's causado por una mutación en el gen del factor 6 regulador del interferón; síndrome de displasia ectodérmica recesiva causado por una alteración en el gen relacionado con el receptor poliovirus y el síndrome de Wolf-Hirschhorn causado por una delección en el gen 4p15, la cual contiene el gen homeobox MSX1. El paladar hendido aislado es genéticamente distinto del labio hendido con o sin paladar. En los paladares hendidos no sindrómicos se ha observado una fuerte influencia de factores ambientales, como la edad materna menor de 19 años o mayor de 39 años, la cual se ha asociado con un incremento en la incidencia de labio y paladar hendido^{7,8,22,24}.

Los mecanismos teratógenos pueden contribuir al labio y paladar hendido por un proceso disruptivo en un momento crítico del desarrollo y las diferencias en el sexo pueden estar relacionadas con el tiempo del desarrollo del paladar. Las hojas palatinas se mueven horizontalmente y comienzan a fusionarse alrededor de la semana 7 en el feto masculino; esto no ocurre hasta la semana 8 en el feto femenino, brindando una ventana mas amplia de vulnerabilidad hacia los teratógenos. Se han involucrado muchos medicamentos en el desarrollo de labio y paladar hendido cuando se ingieren durante el primer trimestre, periodo crítico para la formación del labio, algunos estudios en ratones han demostrado que la cortisona afecta el numero de células en las hojas palatinas así como la matriz extracelular retrasando la elevación de las hojas palatinas y su posicionamiento horizontal, también se ha observado una reducción en el tamaño de las prominencias nasales laterales. Los niños expuestos a anticonvulsivantes tienen riesgo incrementado para paladar hendido, y el tabaquismo en el primer trimestre incrementa el riesgo para labio hendido con o sin paladar hendido mpor un mecanismo aun desconocido, sin embargo se cree que la hipoxia inducida por la nicotina puede afectar el desarrollo facial. El uso de alcohol por la madre, frecuentemente asociado a tabaquismo también incrementa el riesgo de paladar hendido, los embriones expuestos a alcohol presentan interrupción en la migración y diferenciación de las células de la cresta neural. Tanto para el tabaquismo como para el alcoholismo, el riesgo de disrupción aumenta proporcionalmente a la dosis de nicotina o alcohol ingerido^{8,22,24}.

Otro mecanismo potencial puede estar relacionado con la influencia de fuerzas mecánicas que interfieren con la formación normal de los tejidos,

resultando en una deformación. Algunos autores han hipotetizado que una lengua anormalmente grande en niños con labio hendido puede obstruir la formación del paladar, resultando en paladar hendido. Si la fusión de las placas palatinas no ocurre, entonces ocurrirá un paladar blando y duro hendido, así como úvula bífida. La extensión del defecto va a depender del estadio en el que ocurra la interferencia.

HOLOPROSCENCEFALIA

Es una malformación compleja del cerebro humano que resulta de la división incompleta de la parte anterior del proscencéfalo o el telencéfalo en hemisferios izquierdo y derecho, la cual normalmente ocurre entre el día 18 y 28 de gestación. Es un trastorno fenotípicamente heterogéneo que afecta el desarrollo del cerebro anterior y de la línea media del plano facial, debido a una falla en la formación de las estructuras de la línea media. Su etiología involucra factores ambientales y genéticos así como interacciones entre sí. Las manifestaciones clínicas involucran al SNC con dismorfias faciales y varias complicaciones. La severidad del dismorfismo facial se correlaciona hasta en un 80% con las anomalías cerebrales, incluyendo hipotelorismo, paladar hendido y coloboma del iris. Las formas más severas se acompañan de probocis, ciclopiya, etmocefalia y cebocefalia entre otros defectos faciales.

Se estima que ocurre en uno de cada 16000 nacidos vivos y en uno de cada 250 en el periodo embrionario, con una relación femeninos: masculinos 2:1. Existen formas leves de defectos de la línea media que pueden ocurrir sin malformaciones cerebrales y son llamados microformas. Debido a los avances en neuroimagen se han identificado formas leves que antes no se diagnosticaban.

CLASIFICACION	ANATOMICA DE HOLOPROSCENCEFALIA
ALOBAR (completa)	Ventriculo único pequeño No división interhemisférica Ausencia de bulbos olfatorios y tractos Ausencia de cuerpo calloso No separación del nucleo gris
SEMILOBAR	Lobulos cerebrales rudimentarios División interhemisferica incompleta Ausencia o hipoplasia de bulbos olfatorios o tractos Ausencia de cuerpo calloso No separación en grado variable del nucleo gris
LOBAR	Lobulos cerebrales completamente desarrollados División interhemisferica diferente Lineamedia continua en neocorteza frontal Cuerpo calloso ausente o hipoplasico Separación del nucleo gris

Tabla 2. Clasificación de Holoprosencefalia.

La genética de la holoprosencefalia es compleja y solo unos cuantos genes se han identificado en casos de holoprosencefalia familiar. Más del 45% de los pacientes con HPE tienen anomalías genéticas como trisomía 13 (70%), trisomía 18 y triploidía. Se han descrito al menos 12 regiones genómicas en más de 11 cromosomas que contienen genes candidatos, estudios genealógicos sustentan herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (80%) y expresividad variable, recesiva y ligada al X, mas aún, se han asociado casos de HPE con síndromes con múltiples malformaciones y cariotipo normal en el 25% de los casos tales como Smith-Lemli-Opitz y Pallister Hall y Síndrome Velocardiofacial^{12,13,23}

El gen **SHH** (sonic Hedgehog) se ha aislado de la región crítica HPE3 en el cromosoma 7q36 el cual juega un papel crítico en el desarrollo temprano del prosencéfalo y sistema nervioso central. Es el gen implicado mayormente en la HPE 12.5% de los casos de HPE (50% mutaciones puntuales y 50% deleciones totales), se ha observado en familias una penetrancia incompleta y expresividad variable^{6,7,24}.

El gen **ZIC2** también juega un papel importante en la neurulación en ratones muestra un fenotipo de HPE grave con hemisferios cerebrales fusionados y estructuras de la línea media fusionadas o ausentes. Es el responsable del 9.2% de los casos de HPE (31% mutaciones puntuales 38% deleciones) encontrando una estrecha relación entre el rearreglo y el fenotipo.^{6,7,24}

SIX3 es un gen homeobox el cual se ha involucrado con niveles reducidos en su expresión y la presencia de alteraciones del prosencéfalo y desarrollo de los ojos (mutaciones puntuales 3% y deleciones 1%). El gen TGIF es otro homeodominio factor de transcripción relacionado con una pequeña proporción de HPE 1%.

Algunos otros genes se han involucrado como son el **PATCHED-q** que funciona como receptor para **SHH**, **GLI2** que involucra un fenotipo distinto pero dentro del espectro de HPE. **TDGF1/CRIPTO** y algunos otros como **FOX-H1** (HPE con malformaciones cardiacas), el gen lanosterol sintetasa involucrado en la maduración de la proteína **SHH**, **CFC1**, **SIL** y el gen **DKK1** humano entre otros.

Algunas mutaciones se han encontrado en estado heterocigoto, el hallazgo de múltiples re arreglos en un mismo paciente sugiere una traslocación balanceada en los padres y refuerza la teoría del origen multigénico y multifactorial. Esta teoría puede explicarla amplia variedad del espectro fenotípico descrito para la misma mutación en la misma familia^{6,7,24}.

La heterogeneidad de la Holoprosencefalia puede ir desde individuos severamente afectados hasta clínicamente normales en portadores de la misma mutación y puede ser debido a la influencia de factores ambientales (alcohol, diabetes, ácido retinoico, inhibidores de la biosíntesis del colesterol) o genes modificadores. Aun se están estudiando en ratones las vías genéticas que regulan la formación de la línea media telencefálica y llevan a la holoprosencefalia. El único factor ambiental formalmente reconocido para la HPE es la diabetes mellitus insulínica con un 1% de riesgo de HPE y el alcoholismo que tiene un riesgo acumulado con tabaquismo con RR1.4. También se ha observado asociación con infecciones perinatales como citomegalovirus, toxoplasma y rubeola^{6,7,24}.

La holoprosencefalia cursa con múltiples manifestaciones clínicas como retraso en el desarrollo de acuerdo a la severidad de las malformaciones cerebrales, aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan epilepsia, la hidrocefalia puede ocurrir en el periodo pre o postnatal, así como otros signos como retraso mental de severidad variable, hipotonía, debilidad muscular, espasticidad, distonía y movimientos anormales. Se han descrito otras alteraciones como microcefalia, hipo o hipertelorismo, labio y paladar hendido, nariz aplanada, incisivo central. Además de desordenes endocrinos como diabetes insípida, deficiencia de hormona del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, hipogonadismo, hipoplasia de tiroides debido a la afectación del hipotálamo y la hipófisis. Son frecuentes las dificultades para la alimentación y la deglución y también pueden presentar inestabilidad a la temperatura y alteraciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria^{6,7,24}.

SECUENCIA DE BANDAS AMNIOTICAS

La secuencia de bandas amnióticas es un término aplicado a una amplia variedad de anomalías congénitas, más frecuentemente amputaciones de dedos y extremidades y anillos de constricción. Este patrón de malformaciones resulta de la tracción de bandas amnióticas. Se ha reportado una incidencia de 1 en 1200 hasta 1 en 1500 nacidos vivos y de 1.8% en muertes fetales. Actualmente existen dos teorías para la patogénesis de la secuencia e bandas amnióticas: la teoría intrínseca y la teoría extrínseca^{11,14,15}.

La teoría Intrínseca fue propuesta por Streeter y sustenta que las anomalías estructurales y las bandas amnióticas tienen un origen común, causado por una alteración en el desarrollo del disco germinal en etapas tempranas de la embriogénesis. Torpin en 1965 propuso la teoría extrínseca en la cual se cree que los defectos congénitos son causados por la acción mecánica que las bandas fibrosas ejercen sobre los tejidos embrionarios; ésta última teoría es la más aceptada y se cree que la secuencia de eventos involucra primero ruptura del amnios seguida de pérdida de líquido amniótico y extrusión de partes fetales hacia la cavidad coriónica, mientras el feto se encuentra atrapado, está sujeto a compresión por el espacio tan limitado y de este modo, sus extremidades se enredan y sufren disrupción, enrollados entre los remanentes del amnios^{14,15}.

La distribución de los defectos que involucran a la secuencia de bandas amnióticas es muy amplia y puede incluir defectos craneofaciales, torácicos, abdominales y de las extremidades. Las anomalías más comunes involucran a las extremidades. Las hendiduras faciales, pueden formar parte del espectro de la secuencia de bandas amnióticas, sin embargo, esta manifestación clínica no es consistente con el mecanismo de producción de los defectos fetales, por lo que la patogénesis del labio y paladar hendido en esta patología, soporta la teoría intrínseca como causa de los defectos faciales, probablemente ocasionado por una mutación genética. Otra posible explicación es que las hendiduras faciales únicamente presenten una mayor ocurrencia concomitante con la secuencia de bandas amnióticas. Es interesante hacer notar que varios de los genes identificados en la génesis de labio y paladar hendido tienen como componente bandas fibrosas. Tal es el caso de Síndrome de Van der Woude^{14,15,25}.

Las hendiduras faciales en la secuencia de bandas amnióticas normalmente no siguen un patrón embriológico, sin embargo, se han identificado varios casos de secuencia de bandas amnióticas que cursan con patrones típicos de labio y paladar hendido, lo que refuerza la teoría extrínseca de la concurrencia común de ambos defectos. Torpin propuso que las malformaciones faciales sí pueden ser resultado de influencias externas más que producto de defectos intrínsecos. El propuso que las bandas amnióticas al ser tragadas por el feto en desarrollo pueden causar malformaciones craneales severas. Después de permeabilizarse la membrana del estomodeo, el líquido amniótico entra continuamente en contacto para formar la cavidad oral y el tracto gastrointestinal. Este flujo continuo puede atraer bandas de líquido amniótico más viscoso que pudieran posiblemente impactarse contra otras estructuras como los procesos maxilares y evitar su fusión. Como resultado de este evento, la cabeza puede impactarse contra la pared uterina resultando en otras malformaciones. La prominencia frontonasal puede actuar, al igual que las extremidades como un punto focal para la adherencia de estas bandas, provocando disrupción y defecto al nacimiento^{14,15,25}.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La frecuencia de defectos cromosómicos y síndromes genéticos es diagnosticada prenatalmente con mucha mayor frecuencia que la reportada en neonatos. La frecuencia de anomalías asociadas a hendiduras faciales varía mucho con el tipo de hendidura y se ha asociado mayormente a determinados síndromes genéticos. Hasta el 90% de los fetos con hendiduras faciales centrales se asocian con anomalías asociadas, particularmente del sistema nervioso central con pobre resultado perinatal. La frecuencia y el tipo de anomalías cromosómicas varía con el tipo de hendidura facial, la mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas se ha encontrado en fetos con hendiduras faciales centrales hasta en el 82% de los casos, de los cuales se ha observado una predominancia de trisomía 13 (70% de los casos con Trisomía 13). Hasta el 60% de los fetos con labio y paladar hendido bilateral pueden tener alteraciones cromosómicas, y hasta el 30% de los afectados por labio y paladar hendido unilateral. La incidencia de hendiduras faciales en fetos con trisomías 13 y 18 se ha observado en un 70 y 40% respectivamente. Perrotin y colaboradores reportó una frecuencia de 80% de anomalías asociadas con paladar hendido y 37% para labio y paladar hendido. Esta aparente discrepancia se ha relacionado con la alta tasa de letalidad intrauterina y la terminación de embarazos asociados con múltiples malformaciones, evidenciando la mayor frecuencia de hendiduras orofaciales en embriones que en recién nacidos^{10,11,12}.

Se han descrito aproximadamente 350 síndromes genéticos relacionados con hendiduras faciales, particularmente labio y/o paladar hendido, algunos de los cuales resultan en muerte o severas malformaciones, Estudios previos han demostrado que la tasa de anomalías asociadas para labio hendido con y sin paladar hendido está entre 35 y 63%. Chmait y cols reportó una tasa de anomalías asociadas a labio y paladar hendido de 35.6%, con una tasa de 21.6 % de anomalías asociadas no detectadas prenatalmente. Se ha relacionado la presencia de anomalías asociadas con el mal pronóstico del feto^{11,12}.

Offerdal y cols reportaron una frecuencia de 47% de defectos asociados a hendiduras orofaciales, 43% para labio hendido y 58% para paladar hendido. El 33% de las anomalías asociadas a labio hendido cursaron con alteraciones cromosómicas en el 8%, síndromes o secuencias en el 9% y anomalías estructurales sin evidencia de alteraciones estructurales o síndromes en el 16%^{11,12}.

Síndrome	Relación de hendiduras faciales
Secuencia Pierre Robin	Anomalia aislada o como parte de otros síndromes ej. Sx Stickles: paladar hendido, displasia retiniana, artrooftalmopatia
Sx Van Der Woude	Hendidura orofacial con penetrancia elevada y expresividad variable: labio y/o paladar hendido, pits en labio inferior, uvula bífida.
Trisomías 21,18 y 13	Labio y/o paladar hendido, mas frecuente en T13
Sx Treacher Collins	Paladar alto, arcuato o hendido
Sx Apert	Paladar blando hendido
Sx Marfan	Paladar hendido o úvula bífida
Sx Turner	Paladar hendido
CATCH22	Defectos cardiacos, facies anormal, hipoplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia por delección 22q11
Sx Velocardiofacial	Labio y/o paladar hendido, , orejas anormales, ectrodactilia, defectos cardiacos y restricción del crecimiento
Displasia Frontonasal	Hipertelorismo, telecanto, nariz ancha, labio y paladar hendido
Displasia ectodérmica	Afección al tejido de origen ectodérmico y mesodérmico
Síndrome 4-p	Labio y paladar hendido, dismorfias faciales y retraso mental.

Tabla 3. Síndromes genéticos comúnmente asociados a labio y/o paladar hendido²³.

De las anomalías asociadas más frecuentemente a hendiduras orofaciales se encuentran en mayor frecuencia las alteraciones de las extremidades, caracterizadas por reducción de las mismas, deformidades, pie equinovaro, sindactilias entre otras. Le siguen en orden de frecuencia las anomalías cardiacas, que pueden presentarse principalmente como defectos septales ventriculares, defectos septales atriales y persistencia del conducto arterioso^{12,13,23}.

Entre las anomalías urogenitales que se han observado más frecuentemente asociadas a hendiduras faciales sindromáticas se encuentran la hipoplasia renal, hipospadias e hidrocele. El sistema nervioso puede cursar con múltiples anomalías asociadas a defectos faciales, principalmente acrania, holoprosencefalia, trastornos de la migración neuronal, que pueden cursar con ventriculomegalia. Se han encontrado algunas otras anomalías como edema

nucal, apéndices auriculares o alteraciones en la forma de los pabellones auriculares.^{23,25}

DIAGNOSTICO

El ultrasonido ha jugado un papel fundamental en la identificación del labio hendido con o sin paladar hendido. El examen ultrasonográfico del feto en el segundo trimestre del embarazo ha logrado incrementar de manera importante el diagnóstico prenatal no solo de hendiduras faciales, sino también de defectos asociados. En 1984, Benacerraf y cols. recomendaron el examen facial fetal de rutina como parte fundamental de una evaluación sonográfica prenatal. Desde entonces, se han publicado gran cantidad de estudios que muestran variaciones considerables en las tasas de detección de hendiduras orofaciales, que van desde 0% hasta el 91% de detección, lo cual implica todavía un gran reto en el diagnóstico prenatal de hendiduras orofaciales: El ultrasonido de la cara fetal es capaz de detectar a un gran número de fetos con labio hendido y con hendidura primaria del paladar; la localización y la extensión de la hendidura labial con o sin paladar hendido es importante para el pronóstico. La identificación prenatal de hendiduras faciales con o sin anomalías asociadas es esencial para el asesoramiento genético prenatal y para la planeación del manejo obstétrico y neonatal^{11,12,13}.

El ultrasonido fetal en el segundo trimestre del embarazo forma parte de los estudios de rutina en algunos países desarrollados, observándose un incremento en el número de anomalías fetales. En un examen de rutina, la cara fetal debe ser parte de una revisión ultrasonográfica completa. Existe una amplia variación en las tasas de detección prenatal de hendiduras faciales en el ultrasonido de rutina; algunos centros han reportado 18 a 22%. Un reporte del registro de 20 malformaciones congénitas detectadas por ultrasonido en 12 ciudades europeas encontró una tasa de detección del 27% para labio hendido y del 7% para paladar hendido, con grandes diferencias entre cada ciudad. El incremento en la tasa de detección de labio hendido encontrado en el estudio realizado por Offerdal y cols que va desde 38% al principio, hasta 58% al final de su estudio puede ser atribuido a que en los últimos años de la realización del estudio, contaron con mejores equipos de ultrasonido, además de la introducción de mejores programas de detección, además de la curva de aprendizaje a través del tiempo, incrementando las tasas de detección para labio hendido aislado y paladar hendido aislado en mayor proporción que para hendiduras orofaciales con defectos asociados^{11,12,13}.

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

a. General

- Analizar los resultados perinatales obtenidos en pacientes de seguimiento en el Instituto Nacional de Perinatología y el departamento de Medicina Materno-Fetal con embarazos complicados con un feto con hendidura facial entre los años 1997 a 2008.

b. Específicos:

- Describir el número de pacientes con embarazos complicados con un feto con hendidura facial aislada o asociada a otras alteraciones estructurales en el Instituto Nacional de Perinatología ente los años 1997 a 2008
- Describir las características clínicas maternas observadas al inicio del embarazo
- Describir los antecedentes ginecoobstétricos de importancia
- Analizar las principales características clínicas de estas pacientes al momento del diagnóstico y describir los tipos de hendidura facial y los defectos asociados
- Describir los síndromes mas frecuentemente sociados a hendiduras faciales
- Describir el resultado perinatal de los recién nacidos con hendiduras faciales sindrómicas y no sindrómicas.
- Comparar los resultados obtenidos con los reportados en la literatura nacional e internacional.

HIPOTESIS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, no requiere de la construcción de una hipótesis.

JUSTIFICACION

Las hendiduras faciales, particularmente el labio y paladar hendido que son las más comunes, representan un gran impacto por su incidencia, complejidad y la necesidad de atención multidisciplinaria. El diagnóstico prenatal de estas anomalías es muy importante para el pronóstico y manejo postnatal de estos niños.

La realización del presente estudio es importante para conocer la incidencia de hendiduras faciales en el Instituto, la experiencia en el manejo de estos embarazos, los resultados perinatales y las características clínicas de estos pacientes, para de este modo, poder implementar estrategias encaminadas a mejorar la calidad de la atención en el diagnóstico, manejo y tratamiento de estos pacientes.

CAPÍTULO VII

DISEÑO METODOLÓGICO

a. Lugar y duración

Instituto Nacional de Perinatología, recolección de datos de 1998 a 2008

b. Universo de estudio

Todos los embarazos resuletos en el INPerIER en el periodo comprendido entre el 01de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2008

c. Unidades de Observación

Todas las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que hayan cursado con un embarazo complicado con un feto con hendidura facial aislada o con anomalías asociadas entre los años 1998 y 2008

d. Especificación y muestreo

Se obtendrán los datos necesarios del expediente clínico y de seguimiento de Medicina Materno-fetal localizados en el archivo clínico o en el archivo muerto.

e. Tamaño de la muestra

Muestreo probabilístico de casos consecutivos.

f. Variables

- Edad materna al ingreso al instituto: se define como la edad de la paciente al inicio del control prenatal en el INPerIER, tomado a partir de la fecha de su nacimiento a la fecha de apertura del expediente clínico.
Variable cuantitativa discreta: años
- No. Gestas: se define como la cantidad de embarazos que ha tenido la paciente ala fecha de apertura del expediente clínico.
Variable cuantitativa discreta: número
- Diagnóstico de ingreso al INPerIER: se define como el diagnóstico causa de Ingreso para control del embarazo en el Instituto.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Edad Gestacional al Diagnóstico de hendidura facial fetal: se define como las semanas de gestación en las que se realiza el diagnóstico prenatal de hendidura facial con o sin anomalías asociadas, a partir de la primera fecha de última menstruación.
Variable cualitativa nominal politómica.

- Antecedente familiar de labio y/o paladar hendido o hendidura facial: se define como la presencia de algún familiar en primer grado con alguna hendidura facial.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Enfermedad materna concomitante: Se define como la presencia de alguna enfermedad crónico degenerativa en la paciente, previa al embarazo, o que complica el embarazo.
Variable cualitativa nominal politómica
- Diagnóstico prenatal por Ultrasonido: se define como el diagnóstico fetal presuntivo establecido en el expediente clínico posterior a la realización del USG estructural II nivel.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Edad gestacional a la terminación del embarazo: se define como la edad del embarazo en la cual termina la gestación.
Variable cuantitativa discreta-semanas y días.
- Vía de resolución del embarazo: se define como la vía de nacimiento del feto; vía vaginal por parto (eutocia) fórceps(distocia) o por vía abdominal (cesárea)
Variable cualitativa nominal
- Indicación: se describe como la causa que origino la interrupción del embarazo.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Resultado perinatal: se define como las características clínicas al nacimiento del neonato: variables antropométricas: sexo, peso, talla; apgar, destino del recién nacido y diagnóstico postnatal.
 - Sexo: masculino, femenino
 - Peso: gramos
 - Talla: centímetros
 - Apgar: al minuto y a los 5 minutos.
 - Destino: UCIN,UCIREN, patología
 - Muerte fetal: óbito, muerte neonatal temprana, recién nacido vivo.
- Defectos faciales: se define como el tipo de defecto encontrado en casa estructura facial:
 - Orbitas y ojos: variable cualitativa nominal
 - Nariz: variable cualitativa nominal
 - Premaxila: variable cualitativa nominal

- Labio superior: variable cualitativa nominal
- Mandíbula: variable cualitativa nominal
- Anomalías estructurales asociadas: se define como el número de defectos mayores asociados a los defectos faciales encontrados:
Variable cuantitativa discreta.
- Defectos craneales asociados a hendiduras faciales: Se define como las alteraciones encontradas en los recién nacidos que presentan alguna hendidura facial.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Diagnóstico postnatal: se define como el diagnóstico definitivo emitido por el departamento de neonatología, Genética y/o patología, una vez que se han realizado los estudios clínicos, radiológicos, de laboratorio y/o patología necesarios para integrar el diagnóstico.
Variable cualitativa nominal politómica
- Cariotipo: se refiere al estudio citogenético de búsqueda de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales realizado por amniocentesis, sangre periférica, cultivo de cordón umbilical o piel.
Variable cualitativa nominal politómica.
- Autorización de necropsia: se define como la autorización y realización de necropsia a aquellos neonatos que fallecieron pre o postnatalmente con hendiduras faciales con o sin anomalías asociadas.
Variable cualitativa nominal dicotómica. Si, no.

g. Criterios de Inclusión

- Pacientes con embarazo complicado con feto con hendidura facial con o sin defectos asociados, que cuenten con expediente clínico o expediente de seguimiento de Medicina Materno-Fetal.
- Pacientes que hallan llevado control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Pacientes que hallan resuelto su embarazo en el Instituto Nacional de perinatología.

h. Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo expediente no cuento con los datos necesarios para la realización del estudio.

i. Análisis

Se identificará a las pacientes con embarazo complicado con feto con hendidura facial aislada o con anomalías asociadas en el INPerIER en el periodo comprendido entre 1997 y 2008, se analizarán los expedientes para recabar la información necesaria en las variables mencionadas.

La información se expresará en porcentajes y medias, con desviación estándar cuando sea necesario, posteriormente se compararán con aquellos resultados publicados a nivel nacional o internacional.

j. Recursos.

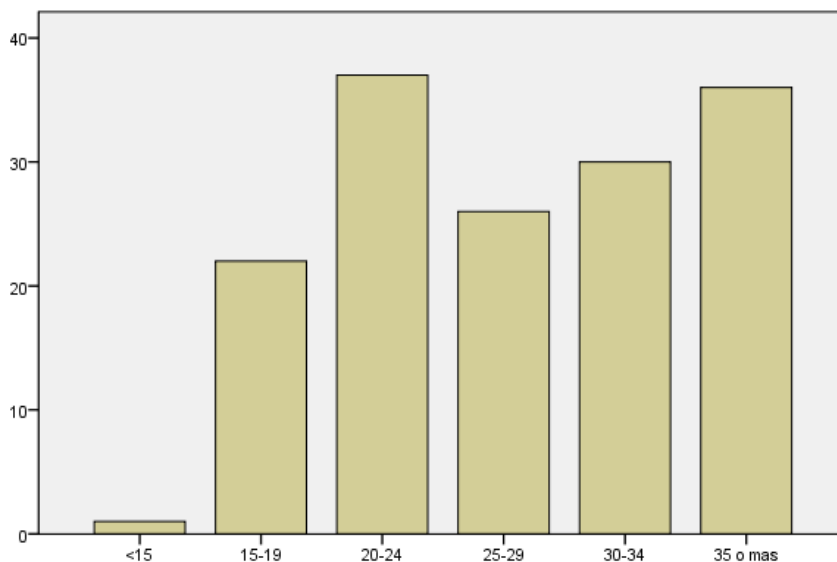
No se requiere de recursos materiales ni económicos para financiar este estudio.

CAPÍTULO VIII

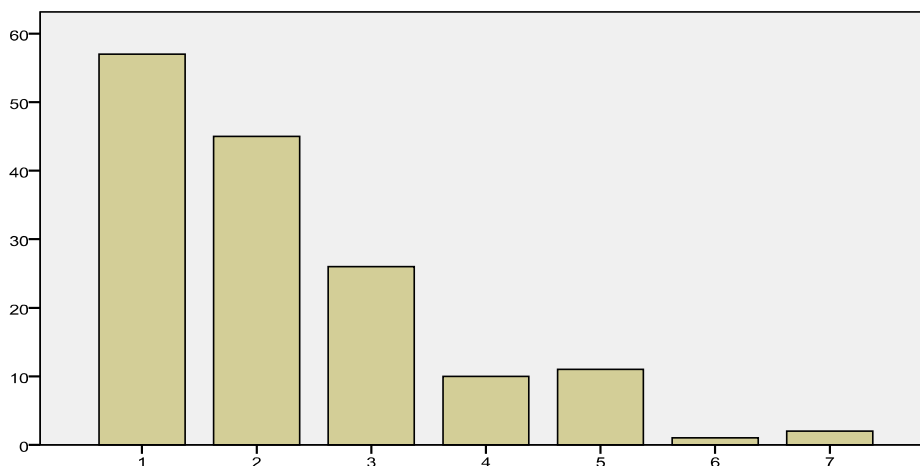
RESULTADOS

Se analizaron expedientes de 152 embarazos complicados con feto con hendidura facial aislada o con defectos estructurales asociados, en el periodo comprendido entre los años 1997 a 2008, manejados en el Instituto Nacional de perinatología.

Al momento del embarazo la edad promedio de las pacientes fue de 27.74 ± 7.52 años (14-44), con el mayor número de casos encontrado entre los 20 y 24 años. En cuanto al número de embarazos, 57 pacientes cursaban su primera gestación, 45 fueron secundigestas, 26 cursaban el tercer embarazo, 10 fueron gesta 4, 11 gesta 5, una fué gesta 6 y dos más gesta 7 con un promedio de 2.24 embarazos.

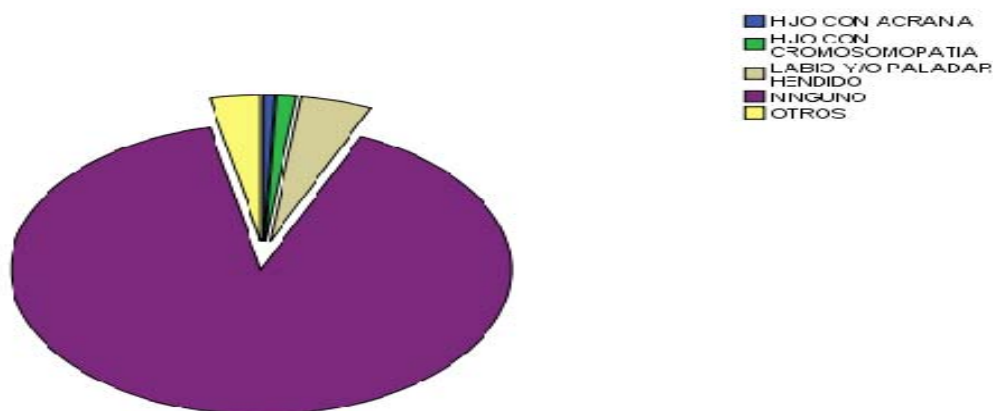


Grafica 1. Rangos de edad de las pacientes al Embarazo actual.

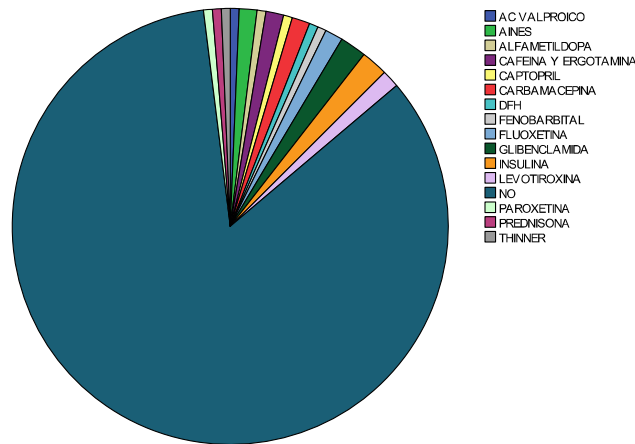


Grafica 2. Numero de Embarazos.

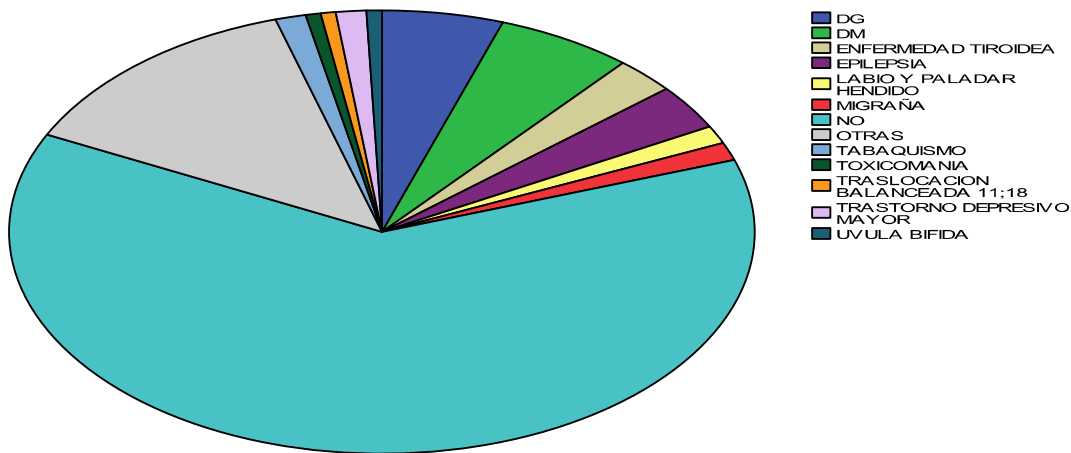
Respecto a los factores de riesgo, 137 (90.1%) pacientes no tuvieron antecedentes de defectos estructurales en su familia, 7 pacientes tuvieron antecedentes familiares de labio y paladar hendido (4.6%), 2 pacientes (1.3%) tuvieron un hijo anterior con cromosomopatía y una paciente (0.7%) tuvo un hijo previo con acrania. En relación a la ingesta de medicamentos, 128 (84.2%) pacientes refirieron no haber consumido algún medicamento durante el primer trimestre de gestación, una paciente (0.7%) ingirió Acido Valpróico, dos (1.3%) carbamacepina, una (0.7%) difenilhidantoina, una más ergotamina, una paciente tomó prednisona y una paciente con antecedente de toxicomanías inhaló thinner durante el primer trimestre del embarazo.



Grafica 3. Antecedentes familiares de defectos faciales y estructurales.



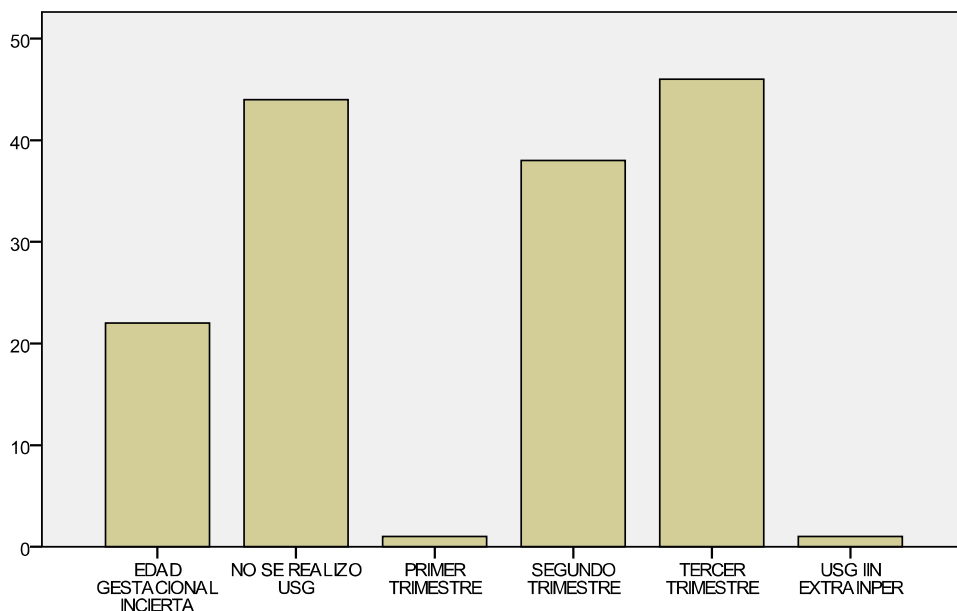
Gráfica 4. Ingesta de medicamentos durante el primer trimestre de la gestación.



Gráfica 5. Patología materna concomitante.

95 pacientes no cursaron con alguna patología materna concomitante durante el embarazo (62.5%) 8 pacientes cursaron con diabetes mellitus pregestacional (5.3%) y 9 con diabetes mellitus gestacional (5.9%), 5 con epilepsia y 4 con enfermedad tiroidea (3.3 y 2.6% respectivamente). En cuanto a la edad gestacional al diagnóstico, mediante la realización de USG II nivel, una paciente se diagnosticó en el primer trimestre del embarazo (0.7%), 38 pacientes (25%) se diagnosticaron en el segundo trimestre, 46 pacientes (30,3%) se diagnosticaron en el tercer trimestre, 22 pacientes (14,5%) refirieron edad gestacional incierta al momento del diagnóstico. A 44 pacientes (28.9%) no se les

realizó USG II nivel y una paciente más se diagnosticó por USG II nivel fuera de la Institución sin ser realizado un estudio confirmatorio en el instituto.

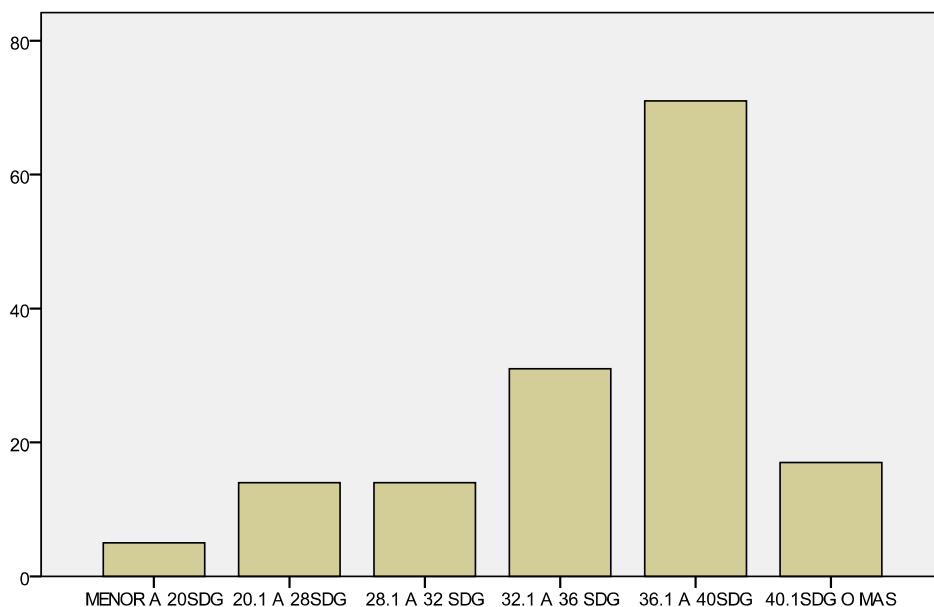


Gráfica 6. Rangos de edad gestacional al diagnóstico de Hendidura facial por USG

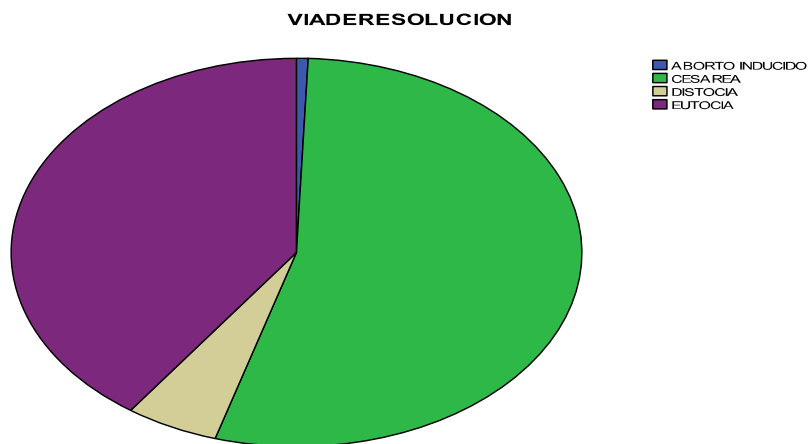
En cuanto al Dx fetal prenatal, 40 fetos fueron seguidos como fetos sanos (26.3%), 31 fetos (20.4%) se siguieron con el Dx de holoprosencefalia, 25 fetos con el Dx de labio y paladar hendido sin defectos asociados (25%) 23 pacientes fueron seguidas con el Dx de PB Cromosomopatía (15.1%) y 23 más (15.1%) con el Dx de secuencia de bandas amnióticas. Dos pacientes se siguieron con el Dx de ventriculomegalia asociada a labio y paladar hendido y dos mas con hidrocefalia sin defecto facial (1.3% respectivamente). Una paciente se siguió con el Dx de acrania, una mas con Sx de Pena Shoker, una mas por Restricción del crecimiento intrauterino sin defecto facial, una mas por displasia frontonasal y otra paciente por Esquizencefalia. De las 84 pacientes a las cuales se les realizó Dx prenatal por USG II nivel de hendidura facial aislada o asociada, la edad promedio al diagnóstico fue de 27.5semanas \pm 6.4 con un mínimo de 13.5 semanas y máximo de 39 semanas al diagnóstico.

La edad gestacional a la interrupción del embarazo fue en promedio a la semana 35.1 \pm 5.6, con un mínimo de 17 SDG y máximo de 42.5 semanas. 5 pacientes (3.3%) se interrumpieron antes de la semana 20, 14 (9.2%) entre la semana 20.1 a la semana 28, 14 más (9.2%) entre la semana 28.1 y la 32; 31 pacientes (20.4%) se interrumpieron de la semana 32.1 a la 36, 71 pacientes se

interrumpieron al término del embarazo (46.7%) entre la semana 36.1 y 40 y 17 pacientes (11.2%) se interrumpieron después de la semana 40.



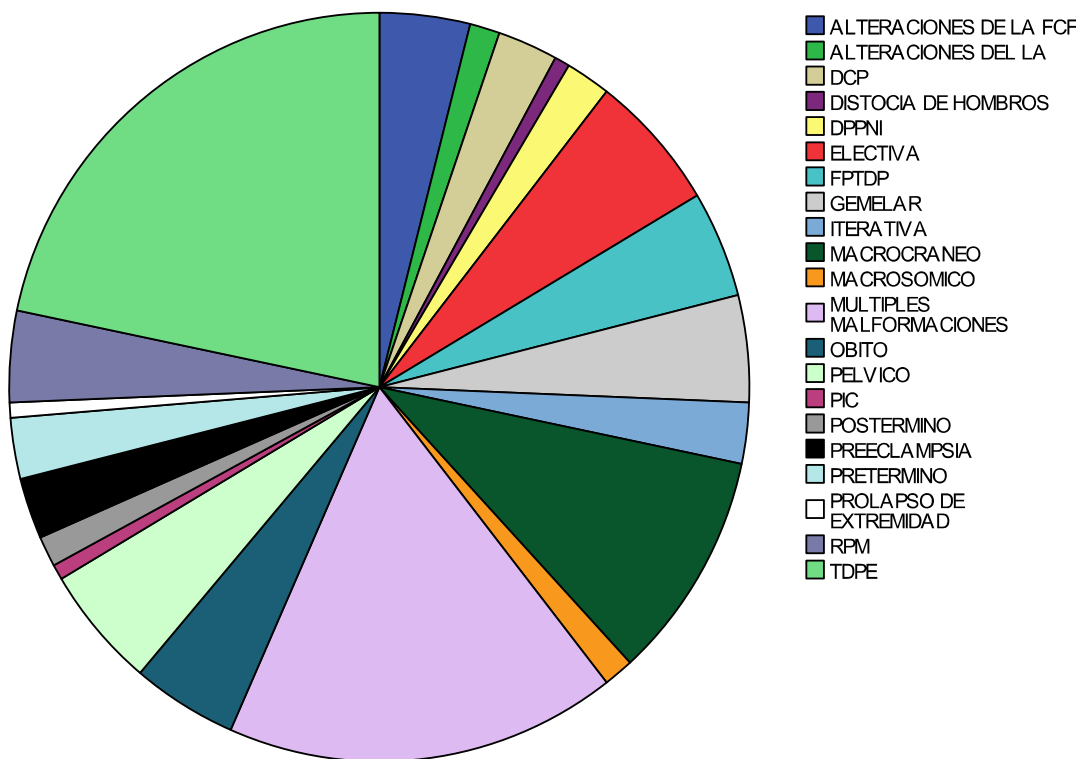
Grafica 7. Rangos de edad gestacional a la interrupción del embarazo.



Grafica 8. Vía de resolución del embarazo

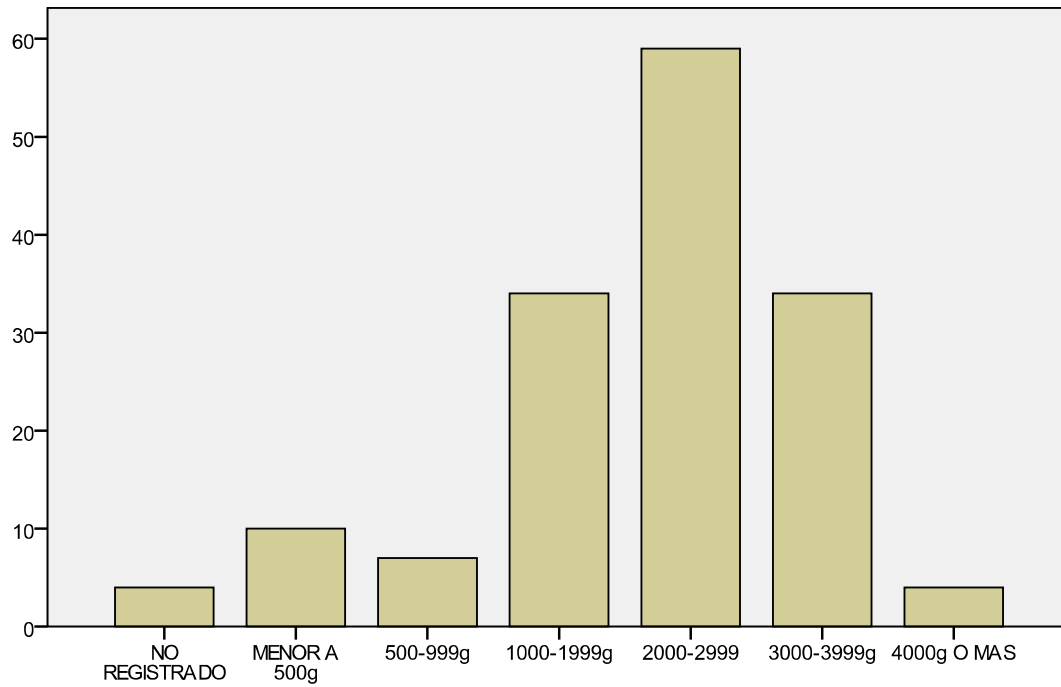
Respecto a la vía de resolución, 82 pacientes (53.9%) se resolvieron mediante cesárea, 61 (40.1%) por parto eutócico, 8 (5.3%) por parto distócico y una paciente mediante aborto inducido (0.7%). La causa más frecuente de interrupción del embarazo fué por trabajo de parto espontáneo en 33 pacientes (26.1%) seguida de interrupción solicitada por múltiples malformaciones no

compatibles con la vida en el 17.1% de los casos (26 pacientes), y macrocráneo en el 9.9% de los casos con 15 pacientes.

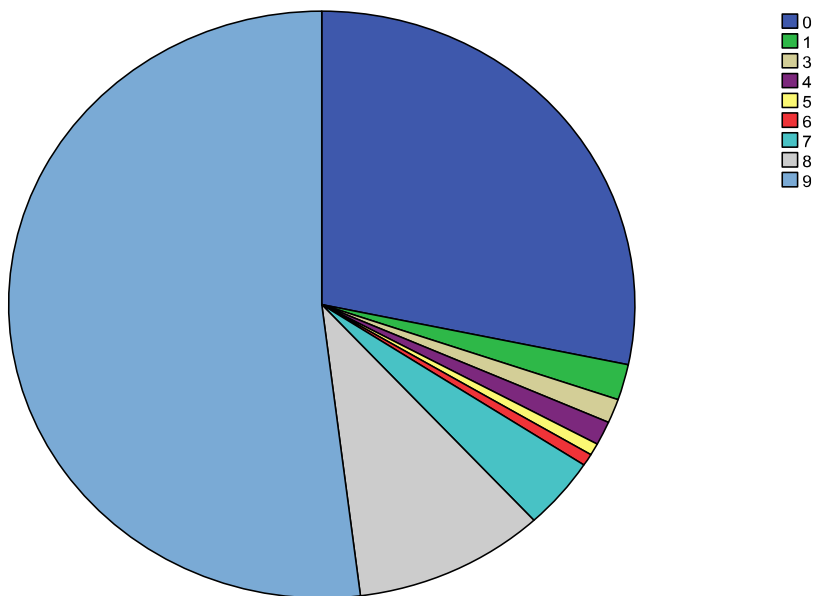


Grafica 9. Indicaciones de interrupción del embarazo.

En cuanto al sexo fetal al nacimiento se registró una frecuencia de 74 pacientes del sexo femenino (48.7%) y 71 del sexo masculino (46.7%), en el 4.6% de los casos (7 pacientes) no se registró el sexo al nacimiento. El peso al nacimiento mostró una frecuencia de 10 recién nacidos con peso menor a 499 gramos (6.6%), 7 pacientes (4.6%) entre 500 y 999 gramos, 34 pacientes (22.4%) entre 1000 y 1999 gramos, 59 pacientes (38.8%) entre 2000 y 2999 gramos, 34 pacientes (22.4%) entre 3000 y 3999 gramos y 4 pacientes con 4000 gramos o más al nacimiento (2.6%). Con un peso mínimo de 120 g, máximo de 4300g y una media de 2303.76g.

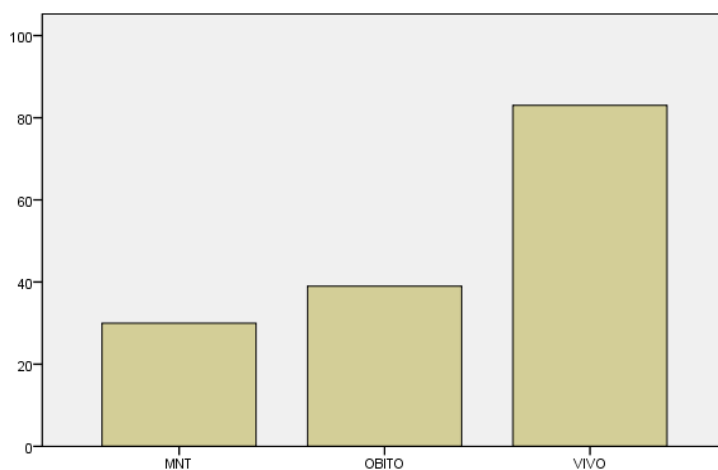


Gráfica 10. Rangos de peso al nacimiento.

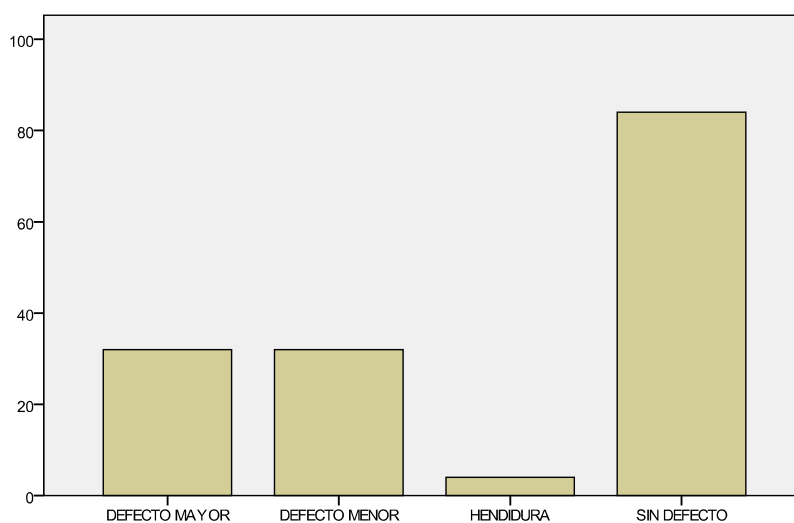


Grafica 11. Valoración de apgar al minuto 5.

El valor de apgar mas frecuentemente encontrado al minuto 5 fue de 9 en 79 pacientes (52%), seguido de apgar 0 en 43 pacientes (28.3%), se reportó apgar de 8 en 15 pacientes (9.9%) y 7 en 6 pacientes(3.9%); en 3 pacientes el valor fue de 1 a los 5 minutos (2%), dos pacientes para 4 y 3 respectivamente (1.3%) y un paciente para 5 y 6 respectivamente (0.7%) El 54.6% (83) de los pacientes nacieron vivos y egresaron vivos, el 25.7% (39 pacientes) fueron óbitos y el 19.7% (30 pacientes) tuvieron muerte neonatal temprana, con un promedio de 9.2 días de estancia hospitalaria \pm 11.2, con un mínimo de 1 día de hospitalización y máximo de 65 días. 77 (50.7%) pacientes tuvieron como destino UCIREN, 5 pacientes (3.3%) fueron enviados a UCIN y 70 pacientes (46.1%) se canalizaron al departamento de patología

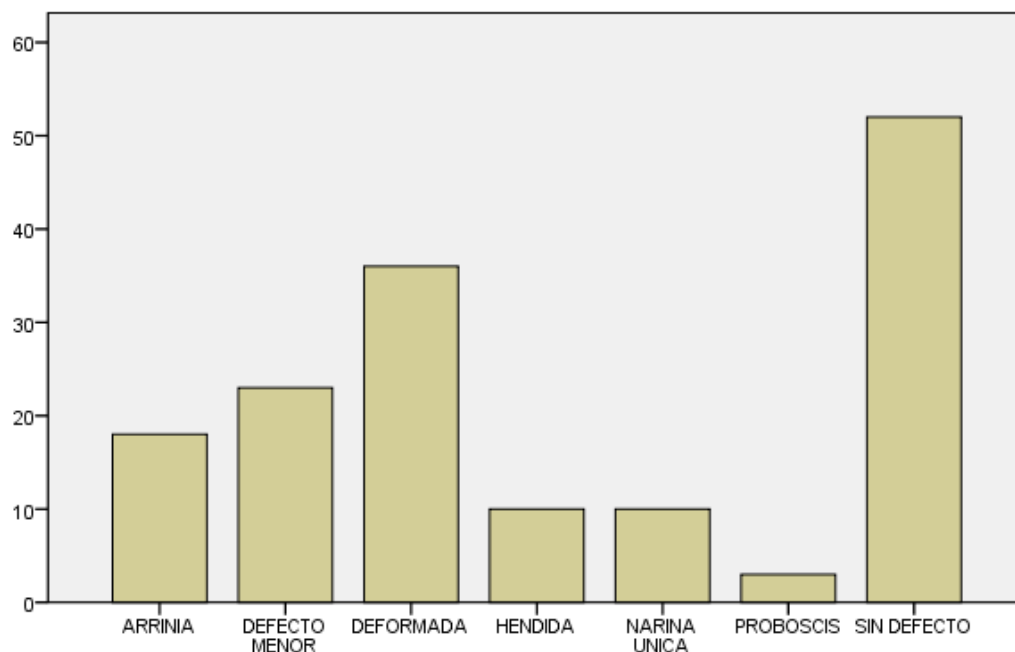


Grafica 12. Mortalidad de Recién Nacidos con hendiduras faciales.



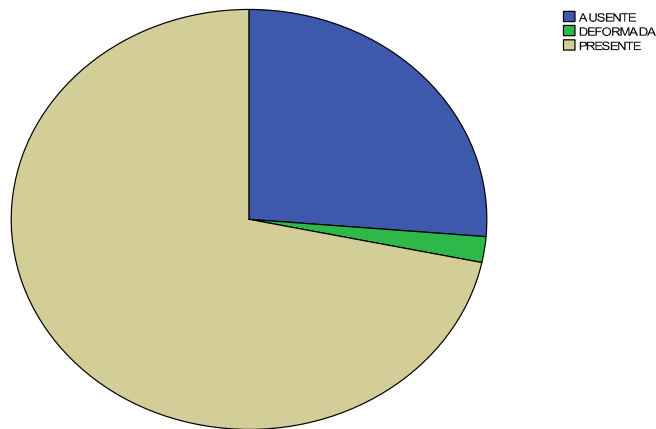
Grafica 13. Defectos encontrados a nivel de órbitas y ojos.

Dentro de los defectos faciales encontrados a nivel de orbitas y ojos, 55.3% (84 casos) de los recién nacidos no tuvieron defectos oculares, 32 (21.1%) pacientes tuvieron un defecto mayor (ciclopia, anoftalmia, microanoftalmia, agenesia de orbitas), 32 pacientes (21.1%) tuvieron un defecto menor (hipotelorismo, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas, telecanto) y solo 4 pacientes (2.6%) presentaron hendidura facial oftálmica.

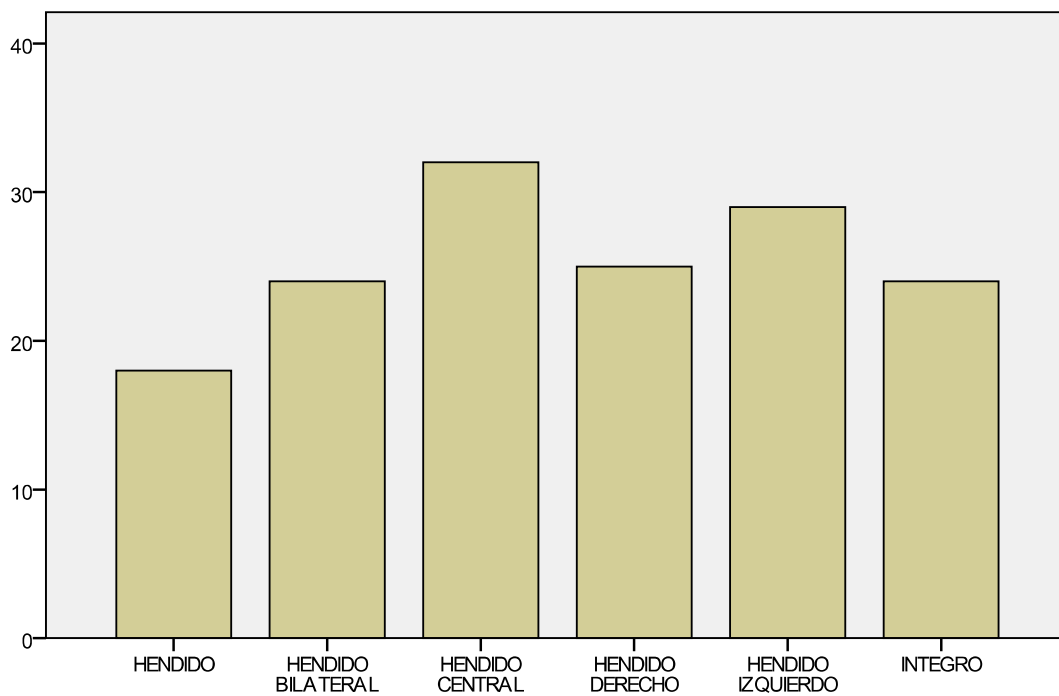


Grafica 14. Defectos faciales encontrados en región nasal.

A nivel de la nariz, se encontraron 18 pacientes con arrinia (11.8%), 3 pacientes con presencia de proboscis (2%), 10 pacientes con narina única (6.6%), 10 pacientes también con hendiduras nasales (6.6%), 36 pacientes con nariz deformada por hendiduras labiales y/o palatinas, 23 pacientes con defectos nasales menores (puente nasal plano, base ancha, narinas antevertidas etc.) y 52 pacientes sin defectos nasales. La premaxila estuvo ausente en 40 pacientes con hendidura facial (26.3%), de observó deformada en 3 pacientes (2%) y presente sin alteraciones en 109 pacientes(71.7).



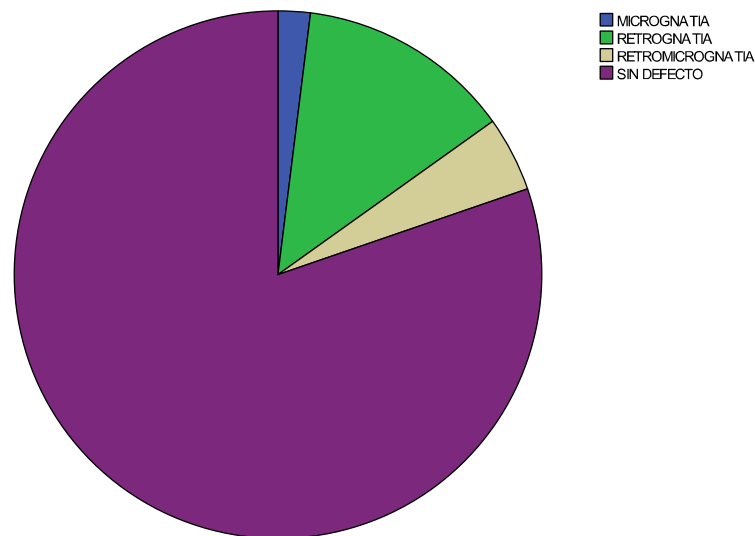
Grafica 14. Presencia de premaxila en hendiduras faciales.



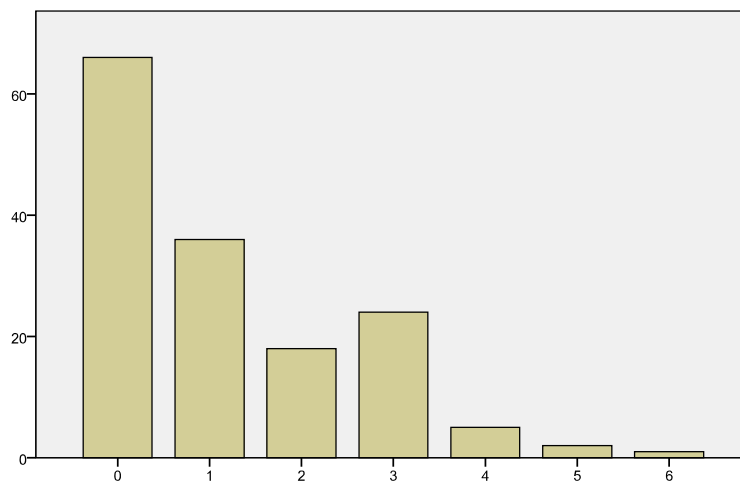
Grafica 15. Hendiduras faciales a nivel de labio suopsuperior.

En cuando a las hendiduras labiales, se encontraron un total de 24 pacientes con labio superior íntegro (15.8%), 24 (15.8%) con labio hendido bilateral, 32 (21.1%) con labio hendido central, 29 (19.1%) con labio hendido izquierdo, 25 (16.4%) con labio hendido derecho y 18 pacientes (11.8%) con labio

hendido sin descripción acerca de su localización anatómica. En el caso del paladar hendido, se registraron 12 pacientes con paladar integro (7.9%), 36 con paladar hendido central (36%), 33 pacientes con paladar hendido bilateral (21.7%), 20 (13.2%) con paladar hendido derecho, 19 (12.5) con paladar hendido izquierdo y 32 (21.1%) con paladar hendido sin distribución anatómica específica. En el caso de la mandíbula o maxilar inferior, no se reportaron hendiduras faciales, encontrando 122 casos sin defecto a este nivel (80.3%), 20 casos con retrognatía (13.2%), 7 con retromicrognatía (4.6%) y 2 casos con micrognatía (2%).



Gráfica 16. Defectos de mandíbula en pacientes con hendiduras faciales.



Gráfica 17. Numero de defectos mayores asociados a hendidura facial.

En 66 pacientes (43.4%) no se encontraron defectos estructurales mayores asociados a la hendidura facial, 36 pacientes (23.7%) tuvieron un defecto mayor

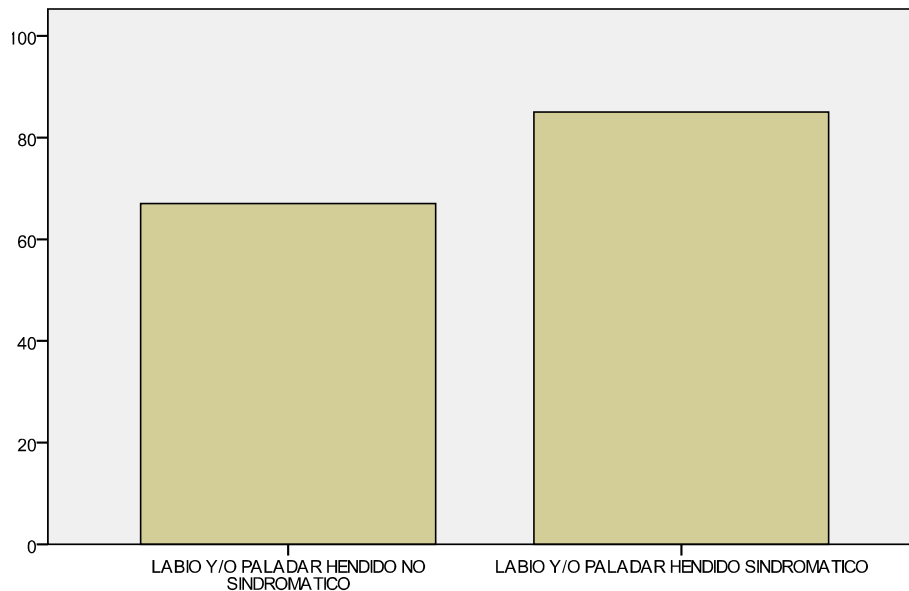
asociado, 18 pacientes (11.8%) cursaron con dos defectos mayores asociados, 24 pacientes (15.8%) tuvieron 3 defectos mayores asociados, 5 (3.3%) pacientes tuvieron 4 defectos mayores además de la hendidura facial, 2 (1.3%) tuvieron 5 defectos y solo uno tuvo 6 defectos estructurales mayores asociados a la hendidura facial. Las alteraciones estructurales más comúnmente asociadas fueron las alteraciones cerebrales, cardíacas y alteraciones de las extremidades.

CARIOTIPO	Frecuencia	Porcentaje
45,XX,der(18;21)(q10;q10)	1	.7
46,X T:13:14	1	.7
46,XX izq+	1	.7
46,XX t13;13der	1	.7
46,XX,9qh+	1	.7
46,XXNORMAL	21	13.8
46,XY T13:14 INV 9+13	1	.7
46,XY,1qh	1	.7
46,XY,22p+	1	.7
46,XY,add(9) (P24)	1	.7
46,XY+13	1	.7
46,XYNORMAL	11	7.2
46,XYqh+	1	.7
47,XX+13	4	2.6
47,XX+18	3	2.0
47,XY+13	2	1.3
47,XY+18	3	2.0
69,XXY	1	.7
NO REALIZADO	95	62.5
TRISOMIA 11 MONOSOMIA 18	1	.7
Total	152	100.0

Tabla 4. Cariotipo encontrado en pacientes con hendiduras faciales

Se realizó cariotipo en 57 pacientes con dos o más alteraciones estructurales mayores; observando 11 fetos masculinos con cariotipo normal, 21 fetos femeninos con cariotipo normal y 25 casos con alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales por trisomías regulares, traslocaciones desbalanceadas,

un caso de triploidía y uno de monosomía parcial con trisomía parcial. A 95 pacientes no se les realizó cariotipo. (tabla 4).



Gráfica 18. Porcentaje de labio y paladar hendido sintomático y no sintomático.

El 44.1% de los pacientes (67) con hendidura facial se clasificaron como labio y/o paladar hendido No sintomático o aislado, y el 55.9% (85 casos) como labio y/o paladar hendido Sintomático. Las hendiduras faciales amplias descritas a nivel de la nariz y ojos, cursaron siempre con hendidura labial y/o de paladar, es decir que no se reportaron hendiduras nasales ni oculares aisladas.

EL diagnóstico postnatal más frecuentemente observado fue el labio y paladar hendido aislado en 61 casos (40.1%) seguido de 25 casos con Secuencia de bandas amnióticas (16.4%) y holoprosencefalia en 15 casos (9.9%), se observaron 8 casos de embriopatía diabética (5.3%), 6 casos con trisomía 13 regular (3.9%), 5 casos de trisomía 18 regular (3.3%), 32 casos con diversos síndromes genéticos y solo un evento disruptivo por antecedente de toxicomanía por solventes, del total de los cariotipos realizados, 19 casos correspondieron a cromosopatía corroborada por citogenética(12.5%).(Tabla 5).

DIAGNOSTICO POSTNATAL	Frecuencia	Porcentaje
ACRANIA	1	.7
ASOCIACION VATER-H	2	1.3
EMBRIOPATIA DIABETICA	8	5.3
EVENO DISRUPTIVO POR TOXICOMANIA	1	.7
HOLOPROSCENCEFALIA	15	9.9
LABIO Y PALADAR HENDIDO AISLADO	61	40.1
MONOSOMIA PARCIAL C9/TRISOMIA PARCIAL C6 POR T DESB	1	.7
ONFALOCELE	2	1.3
PB ASOCIACION CHARGE	1	.7
PB CROMOSOMOPATIA	5	3.3
PB SX CARDIOFACIAL	3	2.0
PB SX HIDROLETALUS	1	.7
PB SX STICKLER	1	.7
SECUENCIA DE BANDAS AMNIOTICAS	25	16.4
SECUENCIA PIERRE ROBIN	1	.7
SX BIXLER	1	.7
SX COSTILLA CORTA POLIDACTILIA	1	.7
SX HIDROLETALUS	1	.7
SX VANDER WOUDE	1	.7
SX WALKER WALBURG	1	.7
TRIPLOIDIA	1	.7
TRISOMIA 13 POR TRASLOCACION DESBALANCEADA	4	2.6
TRISOMIA 13 REGULAR	6	3.9
TRISOMIA 18 POR TRASLOCACION DESBALANCEADA	2	1.3
TRISOMIA 18 REGULAR	5	3.3
TRISOMIA 21 POR TRASLOCACION DESBALANCEADA	1	.7
Total	152	100.0

Tabla 5. Diagnostico Postnatal RN con hendiduras faciales.

De los 152 casos observados, 83 egresaron vivos y 69 resultaron en muerte perinatal, de los cuales solo 35 (23%) aceptaron la realización de estudio de necropsia para complementar el diagnóstico postnatal. 5 de los 152 casos no fueron revisados por el departamento de Genética al nacimiento.

DISCUSION

La serie de casos que se presenta de 152 embarazos complicados con un feto con hendidura facial con o sin defectos estructurales asociados representa no solo una de las series mas grandes a nivel nacional, sino también a nivel internacional. Debido a que el Instituto Nacional de Perinatología representa un centro nacional de referencia para atención médica de tercer nivel, la prevalencia encontrada de defectos faciales no es un reflejo de la prevalencia a nivel nacional, sin embargo es muy importante conocer los resultados obtenidos a partir del estudio de estas pacientes para poder realizar una comparación con la literatura ya publicada al respecto.

Debido a que las hendiduras faciales son un defecto congénito, su prevalencia e incidencia sufre mínimas modificaciones con el paso del tiempo¹. La edad materna al nacimiento, no representa un factor de riesgo para el incremento en la presentación de hendiduras faciales, en nuestro estudio, la edad materna promedio fue 27.74 años ± 7.52 , con el mayor número de casos observados entre los 20 y 24 años. Estos datos concuerdan con reportes anteriores, ya que a pesar de encontrar un incremento en el riesgo en pacientes menores de 20 años y mayores de 39, la mayor incidencia se concentra en la población de entre 20 y 30 años, por la mayor frecuencia de embarazo a esta edad. No se ha observado el número de embarazos como un factor de riesgo para la presentación de hendiduras faciales, en nuestro estudio encontramos una alta incidencia de mujeres primigestas^{1,2,5,21}.

En cuanto a los antecedentes familiares de labio y paladar hendido, se reporta un riesgo de recurrencia que va desde el 3% hasta el 6%, lo cual coincide con nuestro estudio. El 4.6% de nuestras pacientes tuvieron un familiar en primer grado con labio y paladar hendido, con lo que se confirma el incremento en el riesgo de recurrencia con respecto a la población general. En el caso de pacientes afectadas por labio y paladar hendido, solo se encontró a dos pacientes con esta alteración, y una paciente con úvula bífida, que representa la mínima expresión del amplio espectro de las hendiduras faciales. Al analizar los antecedentes de ingesta de medicamentos en el primer trimestre, observamos que el 84.2% de las pacientes negaron haber ingerido algún fármaco en este periodo. Los medicamentos anticonvulsivantes que pueden interferir con el metabolismo del ácido fólico pueden representar una amenaza para la formación de la cara. Aunque se ha establecido una clara asociación entre la deficiencia de ácido fólico y los defectos del tubo neural, en el caso del labio y paladar hendido se ha identificado que la mutación en el gen de la 5.10-metilentetrahidrofolato reductasa puede incrementar el riesgo hasta en 4.6 veces de tener un hijo con labio y paladar hendido^{1,2,3,4,7}. En esta revisión se reportaron 5 pacientes con antecedente de ingesta de anticonvulsivantes. Se reportó un solo caso de ingesta de prednisona, lo cual resulta insuficiente para sustentar la relación entre

esteroides y defectos faciales al nacimiento, Los AINeS se relacionan en mayor proporción con procesos disruptivos vasculares, por lo que no encontramos una relación directa entre el uso de éstos fármacos y las hendiduras faciales.

Si bien los retinoides se han relacionado estrechamente con los defectos faciales al nacimiento, en nuestro estudio no observamos ningún caso con antecedente de ingesta de vitamina A o sus alcaloides, por lo que nos resulta difícil fundamentar esta causa, al igual que las radiaciones como factor de riesgo para hendiduras faciales.

La patología materna concomitante más frecuentemente observada fue la Diabetes mellitus, pregestacional o gestacional, observada en total en el 5.9% de los casos. La embriotoxicidad por hiperglucemia en el periodo embrionario temprano, ha sido ampliamente demostrada. El embrión en formación puede sufrir alteraciones en la expresión de los genes que codifican factores de transcripción para el cierre de los procesos maxilares, secundario a la hiperglucemia materna, lo cual explica una mayor incidencia de alteraciones faciales y craneales en los hijos de madres diabéticas. La relación entre la aparición de hendiduras faciales y factores ambientales como tabaquismo y alcoholismo no se ha demostrado por completo. Algunos estudios han encontrado un riesgo relativo de 1.3 hasta 1.5 para labio y paladar hendido, sin embargo, el efecto tóxico depende directamente de la cantidad de tabaco inhalado, así como su uso concomitante con alcoholismo intenso, el cual ha reportado un incremento desde 1.5 hasta 4.7 veces más para labio y paladar hendido dependiendo de la cantidad de alcohol ingerida. Niveles bajos de consumo de alcohol no han podido ser relacionados con hendiduras orofaciales. En nuestra serie de casos, solo se reportaron dos pacientes con tabaquismo una de ellas además con alcoholismo e ingesta de medicamentos antidepressivos durante el primer trimestre^{2,5,7,13}.

En cuanto a la presentación de hendiduras faciales con respecto al sexo, en nuestro caso se observó una frecuencia ligeramente mayor en fetos del sexo femenino, sin embargo hay controversia, en varios estudios se reporta una mayor incidencia de hendiduras labiales en femeninos y fisuras palatinas en masculinos, sin embargo en conjunto son más frecuentes las fisuras labio palatinas que las hendiduras palatinas aisladas, por lo que nuestros hallazgos si son comparables a la literatura reportada.

La edad promedio al diagnóstico prenatal de hendidura facial aislada o con defectos asociados fue de 27.5 semanas de gestación ± 6.4 , lo cual se aleja mucho de los reportes internacionales, donde la mayor cantidad de diagnósticos se hacen antes de la semana 24 en el segundo trimestre del embarazo, en nuestra serie se observó la mayor frecuencia de diagnóstico en el tercer trimestre del embarazo, lo cual puede explicarse debido a que el Instituto, como Centro nacional de Referencia, recibe pacientes enviadas de todos los centros hospitalarios del país,

que por contar con un feto con algún defecto estructural, reciben atención aún incluso en etapas avanzadas del embarazo.

La edad Gestacional a la interrupción del embarazo también representa un gran sesgo, debido a que si se realiza un diagnóstico prenatal retrasado, se modifican los factores que intervienen para la toma de decisiones en el caso de un defecto facial asociado a otras anomalías estructurales. Si bien las hendiduras faciales en muy pocos casos ocasionan alteraciones funcionales no compatibles con la vida, las anomalías estructurales asociadas si pueden resultar de muy mal pronóstico a corto plazo, por lo que es importante el cribado ultrasonográfico del segundo trimestre para la detección temprana de defectos estructurales. A pesar de que el 46.7% de los embarazos llegó al término, esto no reflejó una disminución en la mortalidad perinatal, debido a que la gran mayoría de recién nacidos con hendiduras faciales asociadas a defectos estructurales mayores, presentó malformaciones complejas no compatibles con la vida, en el caso de labio y paladar hendido aislado, no se reportaron defunciones debidas a complicaciones causadas por el defecto facial.

La vía de resolución del embarazo tiene mucho que ver con el pronóstico del recién nacido, ya que la vía abdominal se reserva para aquellos fetos que tienen mejor pronóstico. Las hendiduras faciales como tal no contraindican la vía vaginal para el parto, sin embargo, las anomalías asociadas si pueden ocasionar que sea necesaria la extracción del feto a través del abdomen, como en el caso de los fetos con macrocráneo, o los grandes encefalocelos.

El peso al nacimiento no registró diferencias con respecto a la población general, Los recién nacidos con labio y paladar hendido aislado no mostraron incremento en la restricción del crecimiento intrauterino, por otro lado, las diferencias en el peso al nacimiento en pacientes con alteraciones cromosómicas están dadas por la alteración genética como tal y no son secundarias a la hendidura facial. La media de peso observada en nuestro estudio fue de 2303 gramos.

La mortalidad de los recién nacidos con hendiduras faciales se mostró alta en nuestra serie, debido a que muchos casos cursaron con defectos estructurales mayores asociados. El pronóstico depende principalmente de la presencia y el tipo de defecto facial que puede orientarnos hacia el diagnóstico de alteraciones cromosómicas o síndromes genéticos²³.

En nuestra serie, el defecto facial mas frecuentemente encontrado a nivel de labio fue el labio y paladar hendido unilateral en el 28.2% de los casos, aunque coincide con Perrotin y cols en que el defecto unilateral es mas frecuente, hay una diferencia en el porcentaje de mas del 10 %. El segundo defecto facial mas frecuente fue el labio y paladar hendido central con 19.1%, que coincide con la alta

prevalencia de síndromes genéticos y procesos disruptivos por embriopatía diabética encontrados en esta revisión^{9,10}.

Las hendiduras faciales a nivel de la nariz y las órbitas, de acuerdo con lo reportado a nivel mundial, son extremadamente raras y en esta serie todas las hendiduras se observaron asociadas a defectos concomitantes con labio y paladar hendido, lo que confirma que las hendiduras faciales aisladas a nivel de otras estructuras faciales aparte del labio y paladar son extremadamente poco frecuentes. El 6.6% de los casos tuvo alguna hendidura nasal y el 2.4% presentaron alguna hendidura oftálmica que se continuaba con una hendidura labial.

En el caso de las alteraciones genéticas asociadas a hendiduras faciales, se realizó cariotipo a 95 pacientes que contaban con dos o más defectos estructurales mayores para descartar alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. En esta revisión se observó únicamente un 16.4% de alteraciones cromosómicas asociadas a un defecto facial, cifra que representa menos de la mitad de lo reportado por Perrontin y cols y Offerdal y cols, que describen hasta un 37% de los neonatos con hendiduras faciales y alteraciones cromosómicas. Es necesario mencionar que, específicamente 5 a pacientes con diagnóstico postnatal de probable cromosomopatía no se les pudo realizar estudio citogenético y 5 pacientes más no fueron evaluadas por algún genetista para confirmar el diagnóstico, sin embargo esto no justifica la baja proporción de cromosomopatías^{10,11}.

Se ha reportado una frecuencia de 37 hasta 45 % de defectos asociados, es decir, labio y paladar hendido sindromático, en esta revisión se observó una frecuencia de 44.1% de labio y paladar hendido aislado y 55.9% de hendiduras faciales sindromáticas, lo cual difiere ligeramente con los estudios publicados por Chmait, Perroti y Offerdal, esto puede explicarse debido a que la frecuencia con la que se envían fetos con defectos estructurales mayores para seguimiento en el Instituto es mayor que la de pacientes con defecto orofacial aislado^{10,11,12}.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

Los defectos faciales aún representan un problema de salud pública no resuelto en nuestro país, debido a que existen aún grandes deficiencias, tanto en el diagnóstico prenatal, como en el manejo postnatal y tratamiento quirúrgico. Un niño que nace con un defecto orofacial, en promedio llega a necesitar hasta 4 cirugías para restablecer al menos la función. En México la atención interdisciplinaria para estas alteraciones resulta insuficiente para todos los pacientes que tienen alguna hendidura orofacial.

La identificación de factores de riesgo es esencial en el manejo de las hendiduras orofaciales, ya que a pesar de que no se han demostrado medidas preventivas útiles para disminuir su frecuencia, si hay factores de riesgo identificados que nos pueden orientar hacia la identificación de los casos. De esta manera, es posible asesorar a las mujeres que cuentan entre sus antecedentes familiares con historia de hendiduras faciales, así como otros factores como la diabetes mellitus descontrolada y los medicamentos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico. Es importante hacer destacar que los factores ambientales como el tabaquismo, alcoholismo y drogadicción cada vez mas frecuente en mujeres, si se ha asociado con defectos faciales al nacimiento.

La morbimortalidad de las hendiduras faciales está estrechamente relacionada con los defectos estructurales asociados, puesto que se han descrito mas de 350 síndromes genéticos que cursan con diferentes patrones de hendiduras faciales, siempre será recomendable realizar estudios adicionales como cariotipo a los pacientes que cursen con otros defectos estructurales asociados a hendiduras faciales. En el caso de las hendiduras faciales aisladas, la mortalidad es similar a la población general, ya que el defecto no compromete la vida del neonato, sin embargo en el caso de las hendiduras faciales sindrómicas, la mortalidad dependerá de las anomalías estructurales involucradas, puesto que las mas frecuentemente encontradas en los defecto faciales sindromáticos son alteraciones de las extremidades, defectos cardiacos congénitos y del sistema nervioso central, en muchos casos puede verse comprometida la vida del paciente, sin contar además con las alteraciones cromosómicas que independientemente de los defectos estructurales son letales, como la trisomía 13 y 18.

El asesoramiento genético postnatal es de vital importancia en estas pacientes, ya que el riesgo de recurrencia puede ser hasta del 6% en pacientes con defecto aislado e incluso mayor en casos como rearrreglos cromosómicos desbalanceados, y síndromes genéticos con patrones de herencia autosómico dominante o recesivo, e incluso ligados al X. La posibilidad de evaluación genética

al nacimiento, así como estudios complementarios como cariotipo, estudios moleculares y necropsia debe estar disponible para agotar todas nuestras herramientas diagnósticas y de este modo poder obtener la mayor cantidad de información posible y poder brindar una mejor atención a nuestras pacientes, tanto en el embarazo en curso, como en futuros embarazos.

Es imperativa la realización de ultrasonido estructural de segundo nivel a todas las mujeres que cursan el segundo trimestre del embarazo, con la finalidad de incrementar no solo la detección de hendiduras faciales, sino también de toda la gama de defectos estructurales detectables a esta edad gestacional, y así poder ofrecer una mejor atención a todas las mujeres embarazadas, tanto para el seguimiento del embarazo, como para elegir el momento y la vía mas adecuada para la interrupción del embarazo.

CAPITULO X

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEFECTOS FACIALES

NOMBRE: _____ REGISTRO _____
EDAD: _____ G _____ P _____ A _____ C _____ M _____ E _____
GRUPO RH _____ DX INGRESO _____

AHF _____

APNP _____

APP _____

MENARCA _____ RITMO _____ IVSA _____ PS _____ FUM _____

ANT HIJO CON DEFECTOS _____

INGESTA DE FARMACOS _____

TABAQUISMO _____ ALCOHOLISMO _____

TOXICOMANIAS _____

DIABETES _____

ENFERMEDAD SUBYACENTE _____

TRATAMIENTO _____

DX FETAL DE INGRESO _____

USG II NIVEL FECHA _____

ANOMALIAS

FACIALES _____

ANOMALIAS ASOCIADAS _____

DX PRENATAL _____

EG A LA INTERRUPCION _____

VIA DE RESOLUCION _____ INDICACION _____

PESO _____ TALLA _____

APGAR _____ SA _____ CAPURRO _____

FECHANAC _____ DESTINO _____

DIAS ESTANCIA _____

DESCRIPCION DEFECTOS FACIALES

FFRENTE _____

PABELLONES _____

AURICULARES _____

ORBITAS _____

PARPADOS Y OJOS _____

NARIZ _____

PHILTRUM _____
PREMAXILA _____

LABIO _____

PALADAR _____

MANDIBULA Y
MENTON _____

CUELLO _____

ANOMALIAS ASOCIADAS
CRANEO _____

TORAX _____
_____ ABDOMEN _____

GENITALES _____

EXTREMIDADES _____

CARIOTIPO _____
TEJIDO ANALIZADO _____

DX GENETICA _____
DX EGRESO _____

NECROPSIA SI _____ NO _____
DX PATOLOGICO _____

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

1. Trigos MI, Guzmán ME, López F. Análisis de la incidencia, prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México. *Cirugía Plástica Enero-Abril 2003* pp35-39.
2. Merrit L. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv in neonatal Care Vol 5* 2:64-71.
3. Zhou Y, Ji J, Zheng X. Diagnosis and Classification of congenital craniofacial clefts deformities. *The Journal of Craniofacial Surgery Volume 17 No.1 2005*, 198-202.
4. Hunt J, Hobar C. common Craniofacial anomalies: The facial Dysostoses. *Plastic and Reconstructive Surgery 2002*,110:1714.
5. Hunt J, Hobar C. common Craniofacial anomalies: Facial clefts an Encephaloceles. *Plastic and Reconstructive Surgery 2003*,111:606.
6. Langman, *Embriología médica 9ª* .Ed. Med Panam 2004.
7. Wong FK, Hag U. An Update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong ;ed J 2004*;10:331-6
8. Johnson, Bransky, Prenatal, Craniofacial Development: New Insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med.6(1):25-79*.
9. Jeffrey A.- Rare Craniofacial Clefts: A Surgical Classification, the *Journal of Craniofacial Surgery 19(1):110-112*.
10. Offerdal K, Jebens N Syvertsen T, Blaas H., Johansen and Eik S. prenatal Ultrasound of facial clefts. A prospective study of 49314 deliveries in a non-selectes population in Norway.
11. Perrotin F, Mabilie L. Marret H, Paillet C, Lansac J, Bocy G, Chromosomal defects and associated malformations in fetasl cleft lip with or without cleft palate. *Eur J of Obst & gyn And Rep Biol. 99(2001)19-24*.
12. Chmait R, Pretorius D, Moore T. HullA. James G. Nelson T, Jones M. Prenatal detection of ssociated anomalies in fetus diagnosed with cleft lip with or without cleft palada in utero.
13. Dubourg, Bendavid, Pasquier, Henry, Odent, Holoprosencephaly *Orphanet Journal of rare diseases 2007 2:8 doi:10.1186*.
14. Robin N. Franklin J, Prucka S, Ryan A, Grant J. Clefting Amniotic Bands, and Polydactyly: a distinct Phenothype That Supports an Instrinsic Mechanism for Amniotic Band Secuence. *Am J of Med Gen 2005*,19. 298:302.
15. Taub P. Bradley J. Setoguchi Y. Schimmenti L. Kawamoto H. Typical Facial clefting and Constriction Band anomalies. An Unusual

- association in three unrelated patients. *Am J of Med Gen* 120:A256-260.
16. Bergé S, Plat h, Van de Vondel PT, Appel T. Fetal Cleft lip and palate. Sonographic diagnosis chromosomal abnormalities, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001,18.422-431.
 17. Jugessur A, Murray JC. Orofacial Clefting: Recent Insights into a complex trait. *Curr Opin Genm Dev*, 2005;15(3) 270-278.
 18. Schutte BC, Murray JC. The many Faces and Factors of orofacial Clefts. *Human Molecular Genetics*, 1999, col. 8 No. 1853-1859.
 19. Hoover-fong, J Cai et. Al, Facial Dysgenesis. A Novel Facial Syndrome With Chromosome 7 deletion p.15,1-21-1
 20. Cooper MNE, Ratay JS, Marazita LM Asian Oral-Facial cleft Birth Prevalence. *The cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2006; 43,5; p580.
 21. Kates WR, Burnette CP Bessette Ba, Bradley S et. Al. Frontal anjd Caudate alterations in Velocardiofacial Syndrome, *J Child Neurol* 2004, 19;337.
 22. Wyszynski D, Beaty T, Review of the role of Potential Teratogens in the Origin of human Nonsincfomic Oral clefts. *Teratology* 1996.53:309-317.
 23. Wantia N, Rettinger G. the Current Understanding of cleft lip Malformations. *Facial Plastic Surgery* vol 18 No. 3 2002. 147-153.
 24. Spritz RA. The Genetics and Epigenetics of Orofacial Clefts. *Current Opinion In pediatrics* 2001 13:556-560.
 25. Eppley BL, Van Aalst V, Robey A, Havlik RJ, Sadove AM, The spectrum of orofacial clefting . *Plactic and Reconstructive Surgery*, June 2005. 101e-114e.