



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**SÍNDROME DE ANGELMAN Y SU MANEJO EN
ODONTOLOGÍA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ESPERANZA MANZANO GUTIÉRREZ

TUTORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

ASESORA: Esp. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Primeramente agradecer a **DIOS** y a los ángeles que a lo largo de la vida me han acompañado, quien más, que ellos para saber las satisfacciones que he tenido en la vida, los tropiezos y los éxitos que he logrado, gracias por prestarme la vida, darme salud y llenarme de bendiciones a diario.

Gracias a mis padres **JESÚS MANZANO RAMÍREZ** y **GUADALUPE GUTIÉRREZ OJEDA** por darme la vida, proporcionarme educación, enseñarme valores, estar conmigo en todas las etapas de mi vida, por su confianza, apoyo y consejos de aliento que me han permitido seguir adelante. Los quiero muchísimo y en verdad que nunca terminaría de pagar todo lo que hacen por mí.

A mis hermanas **VIRGINIA**, **RAQUEL** y **SANDRA** por apoyarme a lo largo de mi vida, aconsejarme en los buenos y peores momentos, por ser partícipes de mi carrera profesional, agradezco su confianza por ser mis primeras pacientes, las quiero mucho hermanas.

Al Dr. **OMAR MIRANDA BAVINES** agradezco el conocimiento que comparte día a día, su paciencia tolerancia, sus atenciones, apoyo, confianza que me brinda y por acompañarme a lo largo de la carrera, Gracias y vamos por más.

BENJAMÍN RAMÍREZ DÍAZ gracias por llegar en el momento indicado, por tu motivación, apoyo, tus palabras alentadoras y consejos, te estimo mucho.

Gracias amigos y compañeros por estar a mi lado, por sus consejos, confianza y días de diversión que hemos tenido durante estos últimos años.

A la Esp. **ROSA ISELA LUPERCIO LUNA**, Esp. **CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**, Esp. **LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**, Tutora, Asesora y Coordinadora del Seminario de Medicina Bucal por proporcionarme su tiempo, compartir sus conocimientos y apoyarme en este paso que es muy importante para mí, gracias por hacer esta tesina una realidad

UNAM gracias por abrirme las puertas a la educación, es un orgullo pertenecer a esta institución.

A todos y cada uno mil gracias, "Por mi raza hablará el espíritu".

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
2 EPIDEMIOLOGÍA	8
3 ENFERMEDADES GENÉTICAS	9
3.1 Mutaciones	9
3.2 Enfermedades Mendelianas	11
3.3 Enfermedades con herencia multifactorial	13
3.4 Enfermedades citogenéticas	13
3.5 Enfermedades monogénicas con patrones de herencia atípicos	16
3.5.1 Impronta genética	16
4 MECANISMOS GENÉTICOS	17
4.1 Deleción de 15q11-q13	18
4.1.1 GEN UBE3A	18
4.2 Disomía uniparenteral	20
4.3. Defecto de la impronta	21
4.4 Mutación del gen UBE3A	22
5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	22
5.1 Consistentes	23
5.2 Frecuentes	25
5.3 Asociadas	27
5.4 Bucales	29
6 DIAGNÓSTICO	31
6.1 Análisis de metilación	31

6.2 Prueba de FISH	31
6.3 Hibridación Genómica comparada basada (CGH)	32
7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	34
7.1 Parálisis cerebral	34
7.2 Autismo	34
7.3 Síndrome de Mowat	35
7.4 Diagnóstico diferencial cromosómico	35
8 TRATAMIENTO	36
8.1 Tratamiento y manejo Odontológico en pacientes con Síndrome de Angelman	43
8.1.1 Manejo clínico-odontológico del paciente discapacitado en el consultorio dental y quirófano	46
9 PRONÓSTICO	49
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
REFERENCIAS IMÁGENES	56
REFERENCIAS ESQUEMAS	58
REFERENCIAS DIAGRAMAS	59
ANEXOS	59



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas tienen investigaciones y aportaciones muy interesantes ya que tanto familias como médicos se cuestionan acerca de las manifestaciones que presentan los pacientes, cabe señalar que los padecimientos se presentan a nivel sistémico y tienen múltiples repercusiones en órganos y funcionamiento de los mismos.

Actualmente se conocen aproximadamente 7000 enfermedades raras que cursan con diversos cuadros clínicos, en algunos casos la incidencia es baja o alta, sin embargo se trata de buscar que factores son predisponentes para el desarrollo de los síndromes y tratar de erradicarlos para evitar la presencia de nuevos casos.

El tener conocimiento de la presencia de enfermedades genéticas nos ayuda a comprender el porqué de los padecimientos pero sobre todo de dar un diagnóstico y saber cómo actuar y a que áreas remitir a cada paciente de acuerdo con sus necesidades.

En este caso compete presentar el Síndrome de Angelman que a pesar de su baja incidencia se sabe que éste se caracteriza por presentar alteraciones a nivel genético y del sistema nervioso el cual repercute en su parte motriz y conductual de los niños, por ende en muchas ocasiones los diagnósticos diferenciales se hacen presentes y por tanto se trata de mostrar en este escrito cuales son los elementos de diagnóstico fundamental para confirmar o descartar el diagnóstico sospechado.

También se presenta información sobre el tratamiento que se les brinda a este tipo de pacientes, así como la orientación a los responsables sobre la salud bucal, informar que manifestaciones se pueden corregir y cuales son propias del síndrome y explicar el manejo odontológico.



SÍNDROME DE ANGELMAN

1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurológico de base genética causado por la falta del cromosoma 15 de origen materno (15q11-q13), que se caracteriza por presentar retraso mental, trastorno motor, rasgos físicos característicos y patrón conductual típico. ¹



Imagen 1 Dr. Harry Angelman 1915-1996 ¹ⁱ

La primera descripción clínica la realizó Harry Angelman (imagen 1), pediatra inglés, en el año 1965, quien tras el estudio de tres niños observó características físicas similares como; ataxia, risa excesiva, convulsiones y microcefalia.

Posteriormente se publicaron otros casos, pero la condición fue considerada rara en ese momento y algunos médicos dudaron de su existencia puesto que el diagnóstico solo se determinaba clínicamente, a este síndrome se le asignaron algunos nombres para identificarlo. Así el Dr. Angelman les llamo “Niños marionetas” (imagen 2), por su parte Bower and Jeavons (1967) lo denominaron “happy puppet syndrome” (síndrome de la muñeca feliz), estos términos no fueron del total agrado para los familiares y por ello se consideró nombrarlo solamente SA en honor del pediatra.



Imagen 2 Giovanni Francesco Caroto²ⁱ



Tras haberse constatado la existencia de casos en familiares se sospechó que el síndrome podía tener origen genético. Fue en el año 1987 que, Ellen Magenis, médica del Centro de Salud de Oregon identificó niños con microdeleciones del cromosoma 15 de origen materno, así como pacientes que tenían convulsiones y retraso severo en su evolución, también se identificó que éste puede ser causado por presencia de dos copias del cromosoma paterno (1991), y una región reguladora conocida como centro de la impronta (1993). En 1997, se identificó el gen del síndrome que fue llamado UBE3A y se determinó que este causaba daños en el desarrollo del sistema nervioso. ³

Actualmente se sabe que el SA presenta las siguientes alteraciones genéticas:

- Delección intersticial (delección del origen materno del cromosoma)
- Mutación del imprinting
- Disomía uniparenteral
- Microdeleciones del gen UBEA3A

Y se sabe de un quinto grupo de pacientes que presenta una clínica del SA en el que se desconoce su etiología.

Dicho lo anterior se reconoce este síndrome tanto en su parte neurológica como genética y por ende se ve reflejado el apoyo de médicos que se han encargado de su estudio, así como la existencia de asociaciones, información en redes sociales y soporte de éstas por parte de la familia.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

El SA no tiene predilección por algún sexo, se presenta por igual en hombres y mujeres, existen casos reportados en todo el mundo, y entre distintos grupos raciales como se observa en la imagen 3.



Imagen 3 Epidemiología³ⁱ

En América del Norte, la mayoría de los casos son de origen caucásicos. La incidencia exacta se desconoce, y las estimaciones son de 1 caso por cada 12,000 – 20,000 recién nacidos vivos.

En Dinamarca y Suecia se realizaron estudios y a su vez diagnósticos de niños escolares de edades entre 6-13 años con SA y fue en las clínicas médicas donde se contabilizó durante 8 años los 45 000 nacimientos.

Los estudios en Suecia mostraron una prevalencia del SA de aproximadamente 1/12 000, y los estudios de Dinamarca mostraron una prevalencia mínima del SA de 1/10 000. ³

El SA puede mostrar un riesgo de recurrencia dependiendo del mecanismo genético presente. En cuanto a la duración de vida, no existe evidencia notable aunque es probable que disminuya. Existen informes de personas con esta enfermedad de más de 70 años. ⁴



3.- ENFERMEDADES GENÉTICAS

En cuanto a las enfermedades genéticas son trastornos con afectación en el genoma, el cual puede ser hereditario o no y puede afectar hombre o mujer según se localice la alteración.

Las enfermedades o trastornos genéticos se clasifican en cinco grupos. ²⁵

- Mutaciones.
- Enfermedades mendelianas.
- Enfermedades con herencia multifactorial.
- Enfermedades citogenéticas.
- Enfermedades monogenéticas con patrones de herencia atípicos.

3.1.- MUTACIONES

Una mutación es una alteración producida en la estructura o en el número de los genes o de los cromosomas de un organismo transmisible por herencia, se caracteriza por presentar cambios permanentes en el ADN. Aquellos que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y pueden dar lugar a enfermedades hereditarias. Las mutaciones en las células somáticas no se transmiten a los integrantes de la familia pero son importantes como causa de carcinomas y algunas malformaciones congénitas.

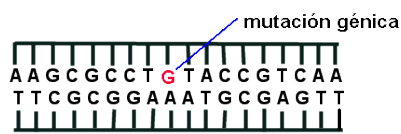


Las mutaciones genéticas con mayor frecuencia se mencionan a continuación:

- **Mutaciones puntuales.** Surgen de la sustitución de una única base nucleica por otra base distinta, produciendo el reemplazo de un aminoácido por otro en el producto proteico como se muestra en el esquema 1.



Secuencia de ADN (= gen)

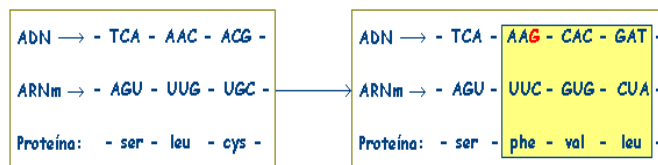


Secuencia de ADN mutada

Esquema 1 Mutación puntual ^{1e}

- **Mutaciones con desplazamiento de la pauta de lectura** (frameshift mutations). Se produce cuando la inserción o delección de uno o dos pares de bases alteran la pauta de lectura de la hebra de ADN y se ejemplifica en el esquema 2.

Mutación de pauta de lectura



(caso de adición de una base: G)

Esquema 2 Mutación de pauta de lectura ^{2e}

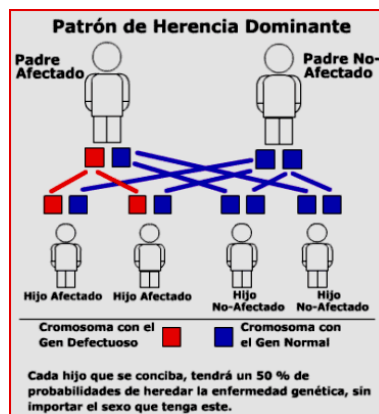
- **Mutación por repetición de trinucleótidos.** Se caracteriza por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. ²⁵

3.2.- ENFERMEDADES MENDELIANAS

Dentro de esta clasificación se localiza la mayoría de alteraciones genéticas y su frecuencia es alta así como hereditarias, estas mutaciones implican a un gen y siguen patrones de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al alelo X.²⁵

- **Autosómico dominante.** Es determinada por los genes localizados en los autosomas y se manifiesta por la acción de un solo miembro de un par de alelos, es decir; en el heterocigoto, de tal forma que al menos uno de los progenitores se encuentra afectado; hombres y mujeres quedan afectados, y ambos pueden transmitir la enfermedad.^{24,25}

Como se muestra en el esquema 3 el árbol genealógico en este tipo de herencia son típicos; Existen individuos afectados en varias generaciones, y se conoce como herencia vertical.

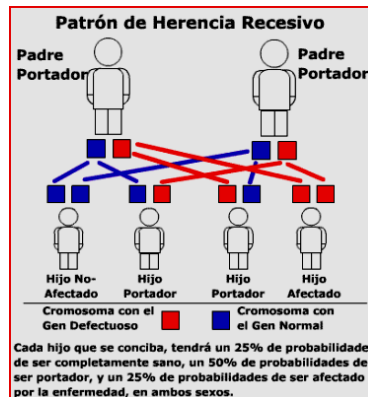


Esquema 3 Herencia Autosómica dominante^{3e}

- **Autosómico recesivo.** La expresión característica en este caso sólo se expresa cuando el individuo es homocigoto para un par de alelos, es decir; para que se manifieste la acción del gen debe encontrarse en doble dosis, representan el mayor grupo de enfermedades mendelianas, y entre las características es que no afecta a los padres, pero los descendientes pueden mostrar la enfermedad.

El árbol genealógico en este caso es horizontal y se observa la afección en una sola generación.^{24, 25}

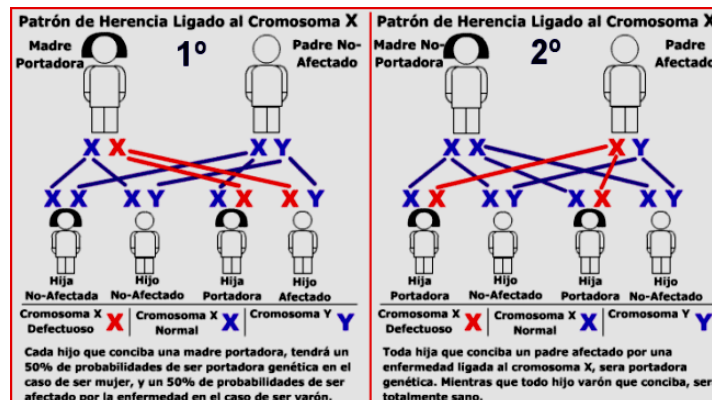
En el esquema 4 se realiza la representación de herencia autosómica recesiva



Esquema 4 Herencia autosómica recesiva^{4e}

- **Ligado a X.** La mayoría de las enfermedades son recesivas y se caracterizan por que se transmiten por portadoras heterocigotas solamente a los hijos varones.

El árbol genealógico de esas familias son típicos y se caracterizan porque las mujeres portadoras del gen son clínicamente sanas, pero transmiten el gen a algunos de sus hijos varones esquema 5.



5 Herencia ligada a X^{5e}



3.3.- ENFERMEDADES CON HERENCIA MULTIFACTORIAL

La herencia multifactorial es también conocida como poligénica y está implicada en muchas características fisiológicas de los humanos por ejemplo: talla, peso, presión sanguínea, color de cabello, etc. ²⁵

Una de las características de este tipo de enfermedades es que no existe un patrón claro de herencia pero sí un incremento de la recurrencia familiar.

Este tipo de herencia es también aplicable a las enfermedades comunes del adulto: diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, asma, várices, cáncer, esquizofrenia, Alzheimer, etc; donde se aprecia cierta tendencia familiar a estos padecimientos, dados necesariamente por factores genéticos, pero en los que las condiciones ambientales influyen decididamente en su aparición y hasta pueden llegar a modificar su historia natural. ¹⁷

3.3- ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS

En cuanto a las enfermedades citogenéticas se caracterizan por presentar alteraciones en el número o estructura de los cromosomas, y pueden afectar a cromosomas autosómicos o sexuales.

Actualmente se sabe de múltiples enfermedades citogenéticas y su prevalencia es de 1 caso por cada 200 lactantes recién nacidos vivos. ²⁵

Las enfermedades citogenéticas se dividen en anomalías numéricas y anomalías estructurales.

- **Anomalías numéricas.** Las células somáticas del ser humano tiene un número diploide de cromosomas ($n=46$) y los gametos maduros (óvulo y espermatozoide) el número haploide ($n=23$).

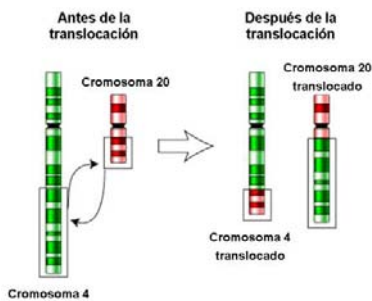
Se llama poliploidía cuando el número de cromosomas es un múltiplo exacto del número haploide y excede al número diploide; se denomina aneuploidia cuando el número de cromosomas no es un múltiplo exacto.

Ejemplo:

El cariotipo 92,XXYY es una poliploidía. (tetraploidía)

El cariotipo 47XX+21 es una aneuploidía.(trisomía 21)

- **Anomalías estructurales.** Se conocen como cambios estructurales a la ruptura cromosómica que se produce seguida por la pérdida o reordenamiento del material y los patrones de reordenamiento son los siguientes:



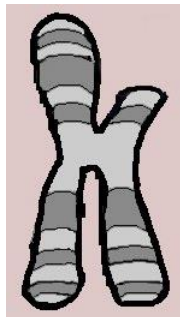
-Traslocación (t). Que como se muestra en el esquema 6 implica la transferencia de una parte de cromosoma a otro. Por lo general es recíproco. ²⁵

Esquema 6 Traslocación^{6e}

-Isocromosomas (Xq). Se producen por la división horizontal más que vertical de los centrómeros. Uno de los brazos del cromosoma se pierde, y el brazo restante queda duplicado, produciendo un cromosoma con tan solo dos brazos cortos o dos brazos largos.



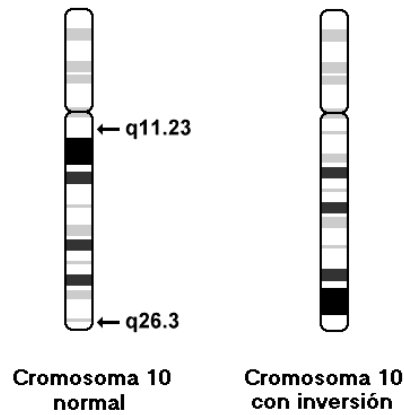
Esquema 7 Isocromosoma^{7e}



-Delección. Por su parte una delección implica la pérdida de una porción de un cromosoma como se observa en el esquema 8, una única ruptura puede eliminar un segmento terminal.

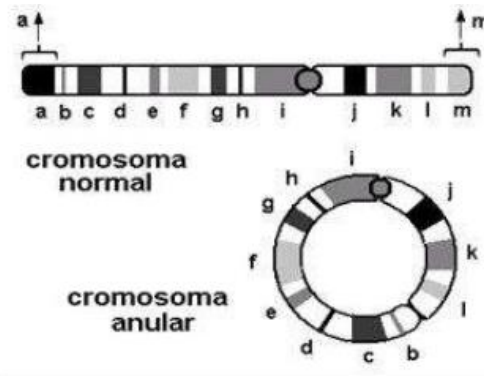
Esquema 8 Delección^{8e}

-Inversiones. Cuando ocurren una inversión hay dos rupturas intersticiales en un cromosoma, y el segmento se vuelve a unir después de un giro completo ejemplificado en el esquema 9.



Esquema 9 Inversiones^{9e}

-Cromosoma en anillo. Es una variante de una deleción. Como se muestra en el esquema 10, tras la pérdida de segmentos de cada extremo del cromosoma, los brazos se unen para formar un anillo.²⁵



Esquema 10 Cromosoma en anillo^{10e}



3.5.- ENFERMEDADES MONOGÉNICAS CON PATRONES DE HERENCIA ATÍPICOS

La característica sobresaliente en esta clasificación es que afecta a únicos genes y no se sigue el patrón mendeliano.

3.5.1.-Impronta genética

La impronta genética sigue un patrón atípico y se refiere a la presencia de un mecanismo hereditario mediante el cual algunos pares cromosómicos o regiones cromosómicas reciben una marca o impronta “Imprinting”, y se emplea para referirse a la diferente manifestación o expresión fenotípica del material genético, tanto a nivel cromosómico como de gen, según proceda del progenitor masculino o del femenino.²⁴

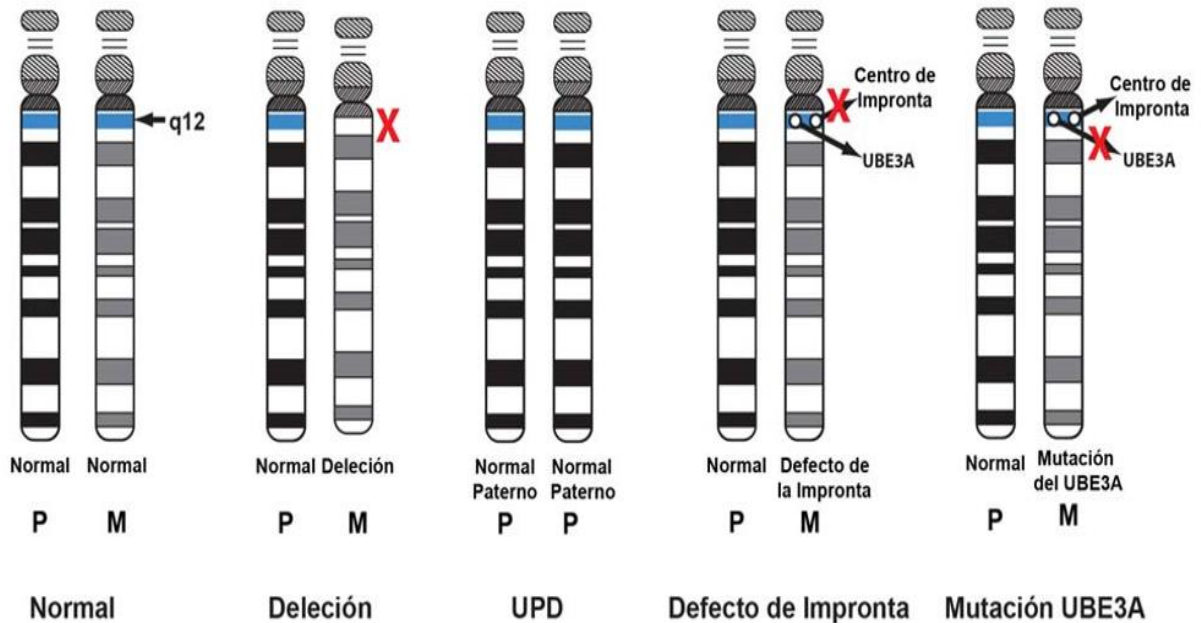
Las improntas genómicas pueden ser covalentes (por metilación de ADN), que afecta a la expresión de un gen pero no a su secuencia de ADN es decir que se trata de una forma de inactivación del gen, o no covalentes (por interacciones de ADN).²²

La impronta no se limita a los cromosomas X; puede hallarse en varios sitios de todo el genoma, por tanto el embrión normal requiere un genoma haploide con impronta paterna y otro con impronta materna; si falta una de las dos improntas, aunque el conjunto cromosómico parezca perfectamente normal se produce una alteración de desarrollo, con características diferentes según falte la impronta paterna o materna.

Existen dos síndromes que ejemplifican muy bien este fenómeno de impronta, uno de ellos es el Síndrome de Prader-Willi (SPW) en donde se identifica la carencia de la impronta paterna y se manifiesta por la presencia de obesidad, hábitos de ingesta excesiva, manos y pies pequeños, estatura corta, hipogonadismo y retraso mental. Por su parte el SA se caracteriza por la falta de la impronta materna, y las principales manifestaciones son: facies inusual, ataxia, retraso mental, espasticidad y convulsiones.

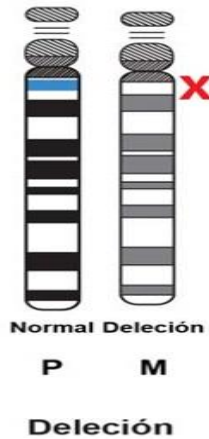
4.- MECANISMOS GENÉTICOS QUE CAUSAN EL SÍNDROME DE ANGELMAN

En 1997 las mutaciones del gen UBE3A, ubicado en el cromosoma 15, fueron identificadas como la causa de SA. Todos los mecanismos que se muestran en el esquema 11, se conocen ya que estos causan el SA e interrumpen, inactivan o llevan a la ausencia de este gen en el cromosoma 15 materno. Hay varias “clases genéticas” o mecanismos que pueden alterar al UBE3A y de esa forma causar el SA.³



Esquema 11 Mecanismos genéticos^{11e}

4.1.-Deleción del cromosoma 15 (68% de los casos)



Esquema 12 Mecanismos genéticos^{12e}

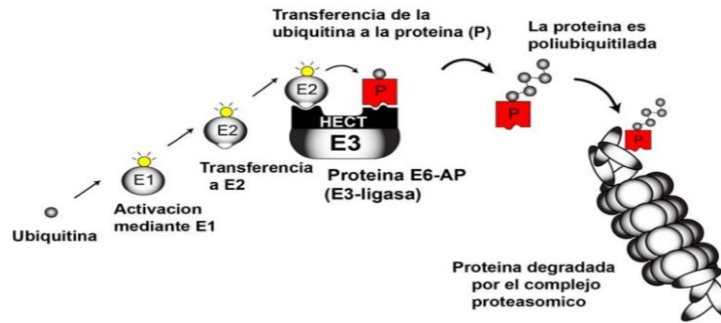
Se trata de una deleción de una zona importante del cromosoma 15 como se observa en el esquema 12, afecta a la región 15q12, dado que el UBE3A no está, hay un déficit en su expresión mental que produce el Síndrome de Angelman.⁷

Más del 98% de los casos de deleción ocurren por un factor espontáneo y entonces no se heredan, para estas familias el riesgo de recurrencia es menor al 1%. Sin embargo, el 1-2% de las deleciones ocurren por una anomalía heredada del cromosoma materno 15.

Este tipo de deleción es la más severamente afectada debido a la presencia de microcefalia, convulsiones, relativa hipopigmentación, dificultades motoras: ataxia, hipotonía muscular, dificultades de alimentación retraso cognitivo y discapacidad en el habla.³

4.1.1 Gen UBE3A

El gen UBE3A produce una proteína UBE3A (también llamada E6-AP) y esta proteína es un componente importante de la ruta metabólica del proteasoma-ubiquitina. Esta vía metabólica es extremadamente importante para todas las células, especialmente para las neuronas del cerebro. La vía permite a la ubiquitina, (una proteína molecular), adherirse a ciertas proteínas, causando así su



Esquema 13 Rol de UBE3A (E3) en la vía de la Ubiquitina^{313e}

degradación. La ubiquitina es una pequeña proteína (76 aminoácidos de longitud que se puede adherir a otras proteínas para iniciar la destrucción de las mismas).³

Como se muestra en el esquema 13, las proteínas E1 y E2 se activan y se transfieren ubiquitina a la proteína E3. Hay muchos tipos de proteínas E3: la UBE3A es una de ellas. UBE3A puede adherir la ubiquitina a las proteínas pre-marcadas (en rojo).

Se conocen algunas proteínas pre-marcadas o señaladas por el UBE3A pero no se sabe cuál es la que está ligada exactamente a la disfunción del cerebro en SA. El UBE3A también está estrechamente asociado a la función sináptica neuronal.

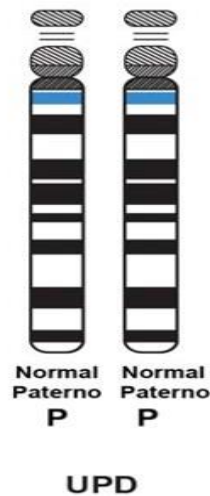
Se sabe que el UBE3A está improntado en las neuronas del cerebro. Esto significa que el gen UBE3A derivado del cromosoma 15 paterno es casi inactivo en su totalidad, en muchas regiones del cerebro, mientras que el gen derivado del cromosoma 15 materno es normalmente activo. Las neuronas del cerebro son normales aun cuando ellas tengan solamente una copia activa del gen UBE3A. El hecho que las deleciones del cromosoma ocurren en los cromosomas 15 maternos, indica que el UBE3A está activo sólo en el cromosoma materno de ahí que la deleción elimina la única copia activa del gen. Las alteraciones de los genes en los cromosomas 15 de origen paterno causan otras enfermedades del desarrollo como es el caso del SPW.³



A partir de las mutaciones puntuales del gen UBE3A encontradas en el SA, este síndrome puede ser atribuido a la pérdida en la función de la ligasa.

Además UBE3A se localiza en las sinapsis, y en un estudio realizado con ratones que no tienen el gen UBE3A muestran defectos en la plasticidad y morfología sináptica. Por lo tanto es probable que la imposibilidad de degradar ciertas proteínas sinápticas contribuya a los síntomas del SA, como los impedimentos cognitivos y del desarrollo.³³

4.2.-Disomía unipareteral (UPD)



Esquema 14 Mecanismos genéticos^{14e}

La UPD ocurre por la ausencia del cromosoma 15 materno y en cambio hay dos cromosomas paternos.⁷

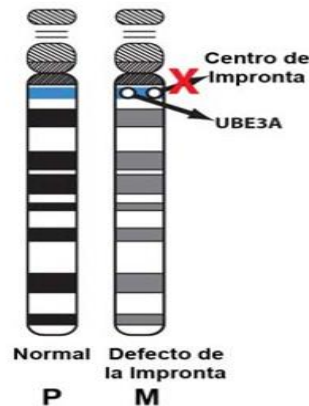
Más del 99% de los casos UPD ocurre como un evento aparentemente espontáneo, no heredado, las personas que presentan este mecanismo genético tienen mejor desarrollo físico y menos anomalías en los movimientos y en ataxia. También tienen menor prevalencia de convulsiones.³

4.3.-Defecto en la impronta (6% de los casos)

El centro de la impronta es una pequeña zona de ADN (*Ácido Desoxirribonucleico*) localizado en la región q12 que controla si el gen está activo o inactivo. Las anomalías que ocurren en el centro de la impronta en el cromosoma materno 15 puede causar el SA en un porcentaje de casos.⁷

Existen dos tipos de defectos del centro de la impronta: deleciones y no-deleciones. Los casos de no deleción no aparentan ser heredados y tiene menos de 1% de riesgo de recurrencia.

La mayoría de las deleciones del centro de la impronta no son heredadas, pero una porción importantes de ella es heredada y esto confiere un 50% de riesgo de recurrencia.

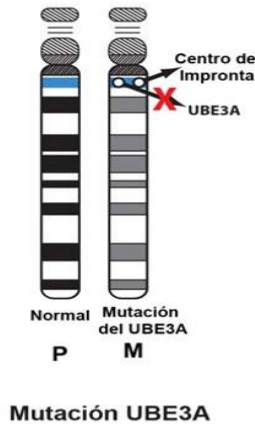


Defecto de Impronta

Esquema 15 Mecanismos genéticos^{15e}

El grupo de defecto de impronta tiende a tener los mayores conocimientos, lenguaje receptivo, y mayor habilidad en la motricidad fina y gruesa, comparados con los otros subtipos. Las habilidades más avanzadas del habla se producen en este grupo. Estos individuos pueden hablar, utilizar algunas palabras y aprender frases simples.

4.4.-Mutación del gen UBE3A (13% de los casos)



Esquema 16 Mecanismos genéticos^{16e}

La mutación en el gen UBE3A puede producir una disrupción en su función y causar el SA cuando ocurre en el cromosoma 15 de la madre. Estas anomalías producen pequeños cambios de ADN en el gen. Las personas que desarrollan el SA por esta razón están menos afectadas, tienen buena motricidad gruesa y fina, buena habilidad de conocimiento.^{7, 3}

5.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El SA es un trastorno genético que implica una serie de disfunciones sensoriomotoras, cognitivas y de otros sistemas que pueden producir complicaciones y originan retraso del desarrollo global (imagen 4). En el recién nacido el fenotipo es aparentemente normal; así, el embarazo de niños afectados por este síndrome es un embarazo normal. El niño al nacer carece de síntomas o defectos que evidencien anomalías. El cambio que se produce es un retraso en su desarrollo alrededor de los 6-12 meses de edad, aunque no hay una pérdida evidente de sus habilidades.⁷



Imagen 4 Síndrome de Angelman⁴ⁱ

Esta enfermedad suele ser diagnosticada entorno a los 3-7 años de edad, cuando tienen lugar en el niño la aparición de conductas y rasgos que la evidencian. ⁷

Las alteraciones de desarrollo y físicos se clasifican en tres grupos: ³

- a) Consistente (100%)
- b) Frecuente (más del 80%)
- c) Asociados (20-80%)

Y a pesar de que todas son características del SA las alteraciones que se presentan tienen mayor o menor porcentaje de manifestarse, esto dependerá de la afección genotípica que se presente.

5.1.-Consistente (100)%

En la mayoría de los casos se presenta un lento desarrollo, funcionalmente severo y regularmente las personas que presentan el SA de recién nacidos están bien formados físicamente, pero alrededor de los 12 meses se manifiesta un retraso del crecimiento craneal.

La media de estatura es generalmente normal, regularmente se debe a los factores familiares heredados, el aumento de peso durante la infancia, puede ser bajo debido a los problemas con la alimentación.

Existen alteraciones de movimientos o de equilibrio, usualmente ataxia en el caminar y movimientos temblorosos de los miembros. (Imagen 5)



Imagen 5 Movimientos inseguros y vacilantes, marcha temblante, Equilibrio pobre. ⁵¹

El temblor en los miembros puede ser leve y han sido constatados en los primeros años, movimientos nerviosos o temblores que pueden estar presentes en los primeros 6 meses de vida.

Los movimientos voluntarios son a menudo irregulares, variando de sacudidas ligeras a movimientos no coordinados que se producen caminando, comiendo y alcanzando objetos.

Las etapas normales de motricidad gruesa están retrasadas normalmente se sientan después de los 12 meses y no andan hasta los 3 o 4 años.

La coordinación no parece ser un problema mayor ya que con el paso de los años su coordinación mejora significativamente siempre y cuando se acompañe de terapias, los niños severamente afectados pueden estar muy rígidos inseguros y accidentados al caminar

Una característica muy representativa es la peculiaridad en el comportamiento: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente, personalidad afable, personalidad fácilmente excitable, a menudo con sus manos en alto, revoloteando o haciendo suaves movimientos son características del SA, que como se muestra en la imagen 6, son rasgos que identifican al SA.



Imagen 6 Apariencia facial de los pacientes con SA⁶ⁱ

La primera evidencia de este comportamiento puede ser el inicio de una sonrisa social temprana persistente desde el 1-3 meses de vida. Sonreír parcial o permanentemente aparece pronto y parece representar una sonrisa refleja normal, pero el balbuceo y la comunicación verbal aparecen demoradas o reducidas.

Frecuentemente el gesto de sonrisa y la disposición feliz es fugaz y predomina la irritabilidad y la hiperactividad de la conducta.

La hiperactividad es una conducta común en el SA descrita mejor como hipermotricidad (imagen 7), los niños y los bebés tienen una actividad incesante, con sus manos constantemente en juguetes, en boca, yendo de un objeto a otro, y por ende ocasionar lesiones o raspaduras accidentales; el déficit de atención puede ser corto y ésta es suficiente en la edad temprana que es cuando prestan mayor atención por curiosidad aprendiendo mediante gestos y otras técnicas de comunicación.



Imagen 7 Hiperactividad ⁷ⁱ



Imagen 8 Ausencia del habla ⁸ⁱ

También se presentan ausencia del habla, y un mínimo de palabras. Mayor habilidad en la comunicación receptiva más que en la verbal.

Algunas de las características asociadas con este síndrome como las conductas estereotipadas, o el déficit de lenguaje expresivo, se superponen a ciertas características del autismo (imagen 8).

5.2.-Frecuente (más del 80%)

Un rasgo distintivo es la microcefalia se presenta frecuentemente y se caracteriza por el retraso en el crecimiento de la circunferencia de la cabeza.

Por su parte la epilepsia como bien se sabe se refiere a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica e impredecible de convulsiones.

Las convulsiones epilépticas se han clasificado en convulsiones parciales, que se inician en el sitio focal en un sitio cortical, y convulsiones generalizadas que incluyen ambos hemisferios desde el inicio, en la imagen 9, se presentan los principales síntomas de la epilepsia.

Las manifestaciones conductuales de las convulsiones dependen de las funciones que normalmente tiene a su cargo el sitio cortical en que se origina la convulsión, la que incluye la corteza motora se acompaña de sacudidas clónicas de la parte del cuerpo que controla esa región de la corteza.

SÍNTOMAS DE LA EPILEPSIA

Una crisis epiléptica o convulsión ocurre cuando una actividad anormal eléctrica en el cerebro causa un cambio involuntario de movimiento o función del cuerpo, de sensación, de la capacidad de estar alerta o de comportamiento.



Los síntomas que se experimentan dependen del lugar en el cerebro en el cual ocurre la alteración de la actividad eléctrica.

La crisis puede durar desde unos segundos hasta varios minutos, e incluso en algunas ocasiones pueden llegar a ser continuas, durando días, semanas o meses.



Los síntomas más comunes son:

- Sensación de desconexión con el entorno.
- Dificultad para hablar.
- Rigidez muscular.
- Convulsiones.
- Mareos

Primeros auxilios

3 No interfiera en sus movimientos.

2 Apoye su cabeza sobre algo suave.

1 En el momento que ocurra el ataque epiléptico, coloque al paciente de costado.

Imagen 9 Síntomas de la epilepsia⁹¹

En una convulsión simple se preserva la conciencia. Una convulsión parcial compleja se acompaña de deterioro de la conciencia. Casi todas las convulsiones parciales complejas se originan en el lóbulo temporal. Los ejemplos de convulsiones parciales complejas incluyen crisis de ausencia, mioclónica y tónico clónica.

La clasificación de los síndromes epilépticos guía la valoración clínica y el tratamiento y en algunos casos la selección de los medicamentos anticonvulsivos.³²



Las convulsiones comienzan habitualmente antes de los 3 años de edad. La gravedad de las convulsiones disminuye con la edad, pero persisten durante la edad adulta.

Menos del 25% padecen convulsiones antes de 1 mes mientras que la mayoría tiene convulsiones antes de los 3 años.

Las convulsiones pueden ser difíciles de reconocer o diferenciar de temblores normales del niño, movimientos hiperquinéticos de extremidades o faltas de atención.⁷

-Electroencefalogramas anormales, con un patrón característico.³

5.3.-Asociados (20-80%)



En cuanto al occipucio plano como bien se sabe se identifica en la parte posterior e inferior de la cabeza, por donde ésta se une a las vértebras del cuello imagen 10.

Cuando es plano, puede ser síntoma de alguna enfermedad como retraso mental, o braquicefalia.¹⁶

Imagen 10 Occipucio plano¹⁰ⁱ

Además se presentan problemas de alimentación, las dificultades de alimentación son frecuentes aunque generalmente no severos, y habitualmente se manifiestan como conflicto para succionar o tragar, además de un reflujo gastroesofágico que suele estar presente.

Dicho lo anterior la succión puede ser un problema así como alimentarse de leche materna, la dificultad en la alimentación a menudo se presenta durante la niñez como un problema para el aumento de peso o como un fallo en el crecimiento.⁴

Por otro lado el estrabismo imagen 11 es un padecimiento presente y a pesar de que la incidencia de estrabismo se presenta en un 30-60% de los casos, el tratamiento se basa en la revisión del oftalmólogo, la corrección de cualquier déficit visual, y cuando sea apropiado, parches oculares o ajuste quirúrgico de los músculos extraoculares.⁷

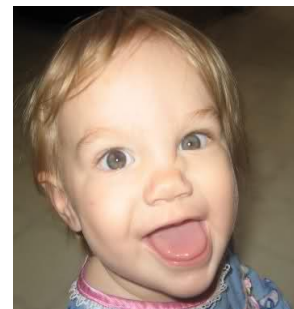


Imagen 11 Estrabismo¹¹ⁱ

Por lo que respecta a el color de piel, cabello y el de los ojos, son claros como se percibe en la imagen 12.



Cuando el SA es causado por una deleción grande, normalmente existe una hipopigmentación de la piel y los ojos. Esto ocurre porque hay un gen perdido, este gen del pigmento produce una proteína llamada P que es muy importante para la síntesis de la melanina; son muy sensibles al sol. ⁷

Imagen 12 Apariencia facial de los pacientes con SA¹²ⁱ

Otras características se basan en reflejos hiperactivos en los miembros inferiores, así como brazos levantados, flexionados, ciclos anormales de sueño y por tanto disminución en la necesidad de dormir, agregando que como rasgo peculiar sienten atracción por el agua.

En lo que respecta la escoliosis el término proviene del griego que significa "torcido", en una cantidad reducida de personas con escoliosis, la curva o desviación empeora con el crecimiento y es posible que necesiten un corsé o una operación para corregirla.

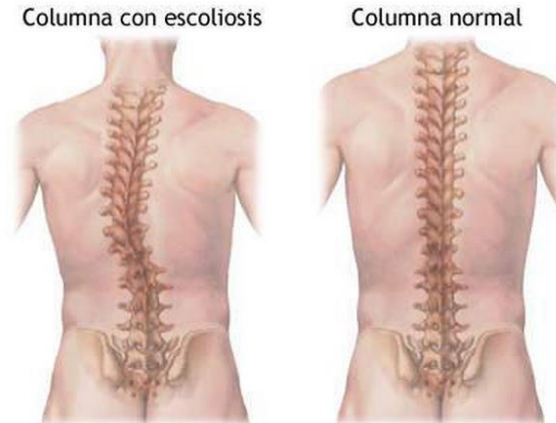


Imagen 13 Escoliosis ¹³ⁱ

Las personas con escoliosis puede tener una espalda desviada en forma de "S" o de "C" como se ejemplifica en la imagen 13. Puede o no resultar perceptible por otras personas. Aunque las desviaciones leves no suelen provocar problemas, las desviaciones marcadas pueden provocar malestar.

Nadie conoce la causa del tipo más común de escoliosis, denominada escoliosis idiopática. Los médicos saben que la escoliosis tiene un reflejo genético. ¹⁷

En lo que respecta al sistema digestivo se presenta la constipación gástrica en donde tanto en niños como en adultos el pasaje de materia fecal dura, es infrecuente, o como la dificultad en el pasaje de la materia fecal. A veces puede asociarse una sensación de evacuación incompleta o de dolor.⁴⁰

5.4.- Bucales

Las manifestaciones bucales que se presenta con mayor frecuencia es la hiperplasia gingival inducida por fármacos, diastemas, sialorrea, macroglosia, prognatismo, boca ancha bruxismo y caries principalmente.



Imagen 14 Hiperplasia gingival ¹⁴ⁱ



Imagen 15 Macroglosia ¹⁵ⁱ



Imagen 16 Caries dental ¹⁶ⁱ

- **Sialorrea**

La sialorrea se define como la pérdida no intencional de saliva desde la boca. Esta condición es normal en los niños pequeños hasta los 15 ó 18 meses de edad, pero se considera un padecimiento cuando ocurre después de los cuatro años. Su presencia puede conducir a alteraciones funcionales, psicológicas y sociales, que afectan tanto al paciente como a su familia.³⁹

- **Hiperplasia gingival**

La hiperplasia gingival como se muestra en la imagen 14, es una consecuencia de la administración de algunos anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de los canales de calcio y pueden crear problemas de lenguaje, en la masticación, en la erupción dental y estéticos.

Este tipo de padecimiento se puede presentar con o sin placa dentobacteriana. Sin embargo, algunos investigadores creen que la inflamación es un prerrequisito para el desarrollo de la hiperplasia, que puede prevenirse por medio de la eliminación de placa y una higiene bucal minuciosa. La higiene bucal con cepillo dental o uso de antimicrobiano tópico como la clorhexidina, que trata la inflamación, pero no aminora o previene el crecimiento excesivo.³⁸



- **Macroglosia**

Regularmente los movimientos de la lengua pueden ser desordenados con una falta de coordinación oromotora generalizada, que como se muestra en la imagen 15, la lengua es protuberante, sobresaliente y el flujo salival es constante, mientras otros proyectan su lengua durante toda la infancia y puede perdurar hasta la adultez.

- **Caries dental**

La caries dental es una enfermedad microbiológica que compromete la integración y mineralización del diente y clínicamente se observa en la imagen 16, afecta a la población a cualquier edad, sexo, condición social y lugar de residencia.

Estudios realizados indican que la caries dental se produce a menudo en pacientes con falta de recursos económicos y con discapacidades físicas o mentales, por su coordinación motriz.¹¹

- **Bruxismo**

El bruxismo como bien se sabe es un hábito en donde se ven afectados los dientes observándose un desgaste significativo, por diversos factores en este caso por estrés por parte del niño principalmente.

- **Prognatismo**

En cuanto al prognatismo se caracteriza por presentar el hueso mandibular adelantado y regularmente se acompaña de dolor articular como se observa en la imagen 17.



Imagen 17 Apariencia facial de los pacientes con SA¹⁷ⁱ



6.- DIAGNÓSTICO

El SA suele ser diagnosticado durante la infancia, cuando los rasgos característicos de la enfermedad se hacen más evidentes y se basa en la combinación de características clínicas, y pruebas de genética molecular y análisis citogénético.⁴

El diagnóstico genético de este trastorno puede establecerse mediante análisis de metilación de ADN (*Ácido Desoxirribonucleico*) , FISH (*Hibridación Fluorescente In Situ*) e hibridación genómica.²⁰

6.1- Análisis de metilación de ADN

El objetivo principal del test de metilación es detectar el SA mediante la identificación de algunos mecanismos genéticos como la delección, disomía uniparenteral y defectos en el centro de la impronta, así si el test de metilación es positivo, se necesitan estudios adicionales para definir el mecanismo genético específico.

Entre las ventajas de esta técnica diagnóstica:

Detecta a la gran mayoría de los casos de SA, con excepción a los debidos por mutación en el gen UBE3A, con una sensibilidad y especificidad del 100%.

El procedimiento se puede completar en dos días.

Requiere de una pequeña cantidad de ADN que puede ser recolectada de un raspado de mucosa y no requiere radioactividad.²⁶

6.2.-FISH (Hibridación Fluorescente In Situ)

El FISH es una técnica que permite la detección de secuencias genómicas en preparaciones citológicas. Como se muestra en la imagen 18, identifica con precisión cada uno de los 46 cromosomas humanos así como subregiones de los mismos de manera simultánea en diferente colores.

En este caso el test de cromosomas se enfoca en saber si la delección común 15q11.2-13 está presente.^{21,3}

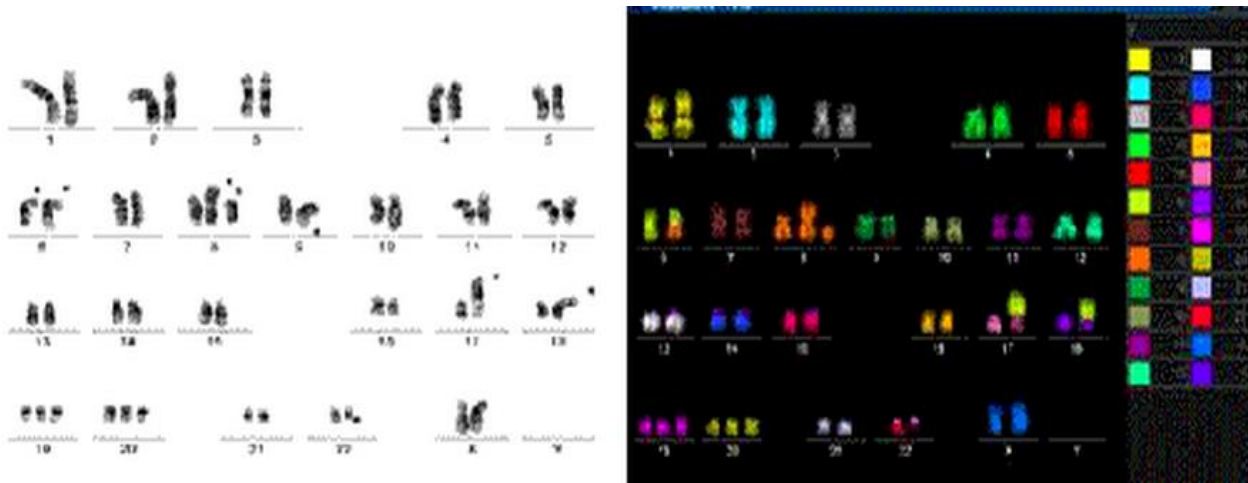


Imagen 18 Cariotipo¹⁸ⁱ

6.3.-Hibridación Genómica comparada basada (CGH)

La Hibridación Genómica Comparativa, también llamada CGH, es un método de diagnóstico genético basado en la hibridación de miles de sondas de ADN que son compatibles con un amplio número de regiones genómicas del hombre y permite el análisis de ganancias o pérdidas cromosómicas. La CGH solo detecta alteraciones desbalanceadas, por lo que no identifica translocaciones o inversiones de los cromosomas. La CGH es útil en el diagnóstico de personas con retraso mental, quienes presentan múltiples malformaciones congénitas, autismo y algunos tipos de carcinomas.²²



SÍNDROME DE ANGELMAN Y SU MANEJO EN ODONTOLOGÍA.



En el siguiente algoritmo diagrama 1, se muestra cómo se puede llevar a cabo su diagnóstico.

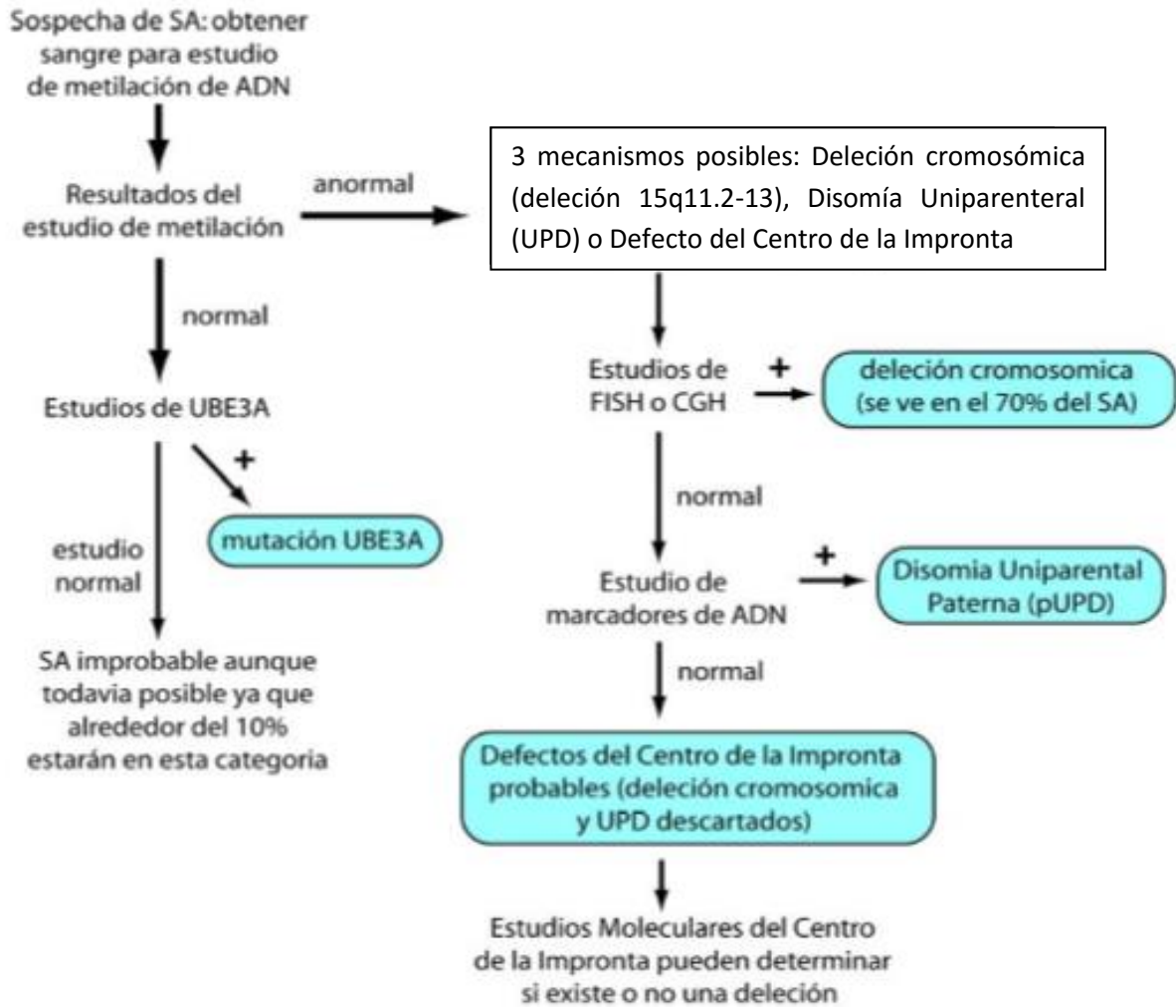


Diagrama 1 Algoritmo diagnóstico del SA^{1d}

7.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

7.1-Parálisis cerebral.



Imagen 19 Parálisis cerebral¹⁹ⁱ

La parálisis cerebral es un grupo de alteraciones adquiridas de localización encefálica, tienen un carácter de afectación motriz como se muestra en la imagen 19 causada por malformaciones o lesiones cerebrales durante una etapa de maduración anterior a los 3 años de edad; en periodos posteriores se habla de trauma o daño cerebral, las manifestaciones que se presentan generalmente son debilidad muscular y disfunción motora.²³

7.2-Autismo.

El autismo no es una enfermedad, es un síndrome clínico, presente desde los primeros meses de vida e incluye alteraciones en conducta, comunicación verbal y no verbal e interacción social y emocional anómala.



Imagen 20 Autismo²⁰ⁱ

El niño autista habitualmente muestra un retardo importante en la adquisición del lenguaje, usa las palabras inadecuadamente y sin un adecuado propósito comunicativo. El autismo no representa un solo proceso patológico, sino un cortejo sintomático que puede deberse a diferentes enfermedades. En la imagen 20 se muestra el rostro y conducta característica de niño con autismo.

El autismo representa una disfunción de uno o más sistemas cerebrales, aún no bien identificados. En la mayoría de los casos los rasgos autistas persisten toda la vida, pero el pronóstico del trastorno varía desde mínimo o nulo lenguaje y pobres capacidades para la vida diaria, hasta el logro de grados universitarios y funcionamiento totalmente independiente.²⁹

7.3 Síndrome de Mowat - Wilson

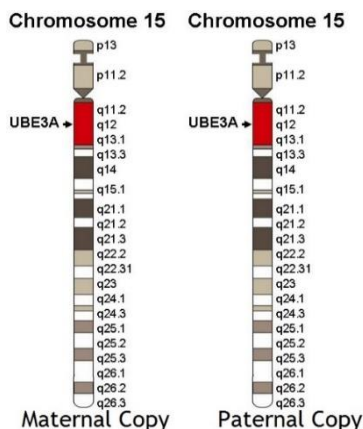
El síndrome de Mowat-Wilson (SMW) es un trastorno del desarrollo poco frecuente, caracterizado por retraso mental, epilepsia, facie típica que incluye escaso cabello, frente amplia, puente nasal deprimido, con punta de nariz prominente, orejas rotadas posteriormente con lóbulo prominente hacia arriba; filtro naso labial con surco profundo, labio superior en forma de "M", labio inferior grueso e invertido, mentón triangular como se muestra en la Imagen 21.



Imagen 21 Síndrome de Mowat – Wilson²¹

Se reporta como caso, a un paciente con epilepsia de difícil control, que fue manejado por neurólogo y genetista, logrando asociar múltiples características clínicas llegando al diagnóstico clínico de síndrome de Mowat-Wilson.⁴

7.4.-Diagnóstico diferencial cromosómico



Entre el diagnóstico diferencial cromosómico se considera el Síndrome de Prader-Willi (SPW) en este caso la causa, es la ausencia de los genes de una región crítica de aproximadamente 1.5 megabases del cromosoma 15 paterno, bandas q 11 q 13 Como se observa en el esquema 17. Los genes de esta región son varios y están individualizados, pero no se conoce con certeza la ausencia de cual o cuales son responsables del mismo.

Esquema 17 Alelos paterno y materno del cromosoma 17^e

Estos genes sufren el fenómeno de impronta (imprinting), en este caso los genes de origen materno no se expresan a diferencia de los paternos.

El SPW es una enfermedad neurogenética compleja y multisistémica, caracterizada por: hipotonía neonatal, retraso del desarrollo psicomotor, hipogonadismo, hiperfagia, obesidad mórbida y dismorfias craneofaciales características, ojos almendrados y boca triangular, entre otros elementos fenotípicos. Los pacientes generalmente presentan complicaciones derivadas de su obesidad, tales como padecimientos osteo-articular, resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipidemia, arterioesclerosis, falla respiratoria, expectativa de vida aproximada de 20 a 30 años.¹⁸



8.- TRATAMIENTO

Para un adecuado tratamiento es fundamental el abordaje desde distintos ámbitos a través de un equipo multidisciplinario debido a las necesidades de los niños con este tipo de padecimientos, los especialistas deben coordinarse y ejecutar tratamientos específicos para cada caso puesto que a pesar de que sea positivo el diagnóstico, el caso debe manejarse como único ya que cada niño presenta características únicas y diferenciales dentro del trastorno y con diferentes niveles de afectación .^{4,7}

El tratamiento médico debe incluir atención por parte de especialistas, pediatra, neurólogo, ortopedista, psicólogo, oftalmólogo, odontólogo, y el seguimiento del médico rehabilitador que debe valorar la necesidad de recurrir a otras disciplinas de tratamiento y coordinarlas entre sí, además de valorar la implementación de cuidados ortopédicos en el caso de presentar escoliosis o deformidades de los miembros inferiores. De esta manera, resulta de gran importancia la intervención temprana de la fisioterapia, la terapia ocupacional, la logopedia y la programación educativa enfocada a las discapacidades específicas identificadas.⁴

El tratamiento farmacológico, es aplicado con diversos objetivos, y depende de las necesidades del paciente, entre los que se incluye las alteraciones del comportamiento, crisis epilépticas, infecciones y que pueden requerir tanto el uso de medicamentos estimulantes como de terapias de comportamiento.⁴

Los fármacos regularmente se emplean de acuerdo a las manifestaciones clínicas del SA y generalmente los fármacos que se manejan se presentan en la tabla 1 y en ella se añaden las interacciones farmacológicas de los medicamentos comúnmente utilizados en Odontología, con el objetivo de tener conocimiento de los fármacos con los que se debe tener precaución en su uso.



Grupo	Padecimiento	Fármaco	Generalidades	Interacciones farmacológicas en odontología
Sedantes y Ansiolíticos	Alteraciones de sueño	Melatonina	Útil para el manejo de trastornos severos del sueño en niños de 3 a 14 años con alteraciones neurológicas, incluyendo deterioro visual o ceguera. ³⁰	
		Hidrato de coral	Tratamiento a corto plazo del insomnio. Coadyuvante de la anestesia posoperatoria. Sedación preoperatoria o en procedimientos no invasivos. ³¹	
Anticonvulsivos	Crisis epilépticas	Fenitoína	Tiene propiedades anticonvulsivas útiles en el control de diversas formas de epilepsia, pero no en las crisis de ausencia. Su sitio de acción primario es la corteza motora, donde se inhibe la propagación de la actividad convulsiva. ³²	Cloranfenicol
Anticonvulsivos		Fenobarbital	Antiepiléptico barbitúrico que se caracteriza por su probada eficacia terapéutica, larga duración de	Doxicilina



Anticonvulsivos			efecto, baja toxicidad y costo reducido, puede producir todos los grados de depresión del sistema nervioso central, que varían de sedación ligera a coma profundo, su efecto anticonvulsivo es relativamente selectivo. ³⁵	
		Carbamazepina	Es un medicamento primario para el tratamiento de convulsiones parciales y tónico-clónicas, también se utiliza para la terapéutica de la neuralgia del trigémino. Su efecto anticonvulsivo ocurre en horas o días, según sea el caso individual. ^{18,35}	Paracetamol Doxicilina
		Ácido valproico	Es eficaz en el tratamiento de una crisis de ausencia y convulsiones mioclónicas, parciales y tónico-clónicas.	
		Gabapentina	La gabapentina, es un medicamento anticonvulsivo que se diseñó como un agonista de	



SÍNDROME DE ANGELMAN Y SU MANEJO EN ODONTOLOGÍA.



			<p>GABA de actividad central, cuando se combina con otros anticonvulsivos, es eficaz en convulsiones parciales, con generalización secundaria o sin ella.³²</p>	
		Topiramato	<p>Equivale al ácido valproico y la carbamazepina en niños y adultos con epilepsia parcial y generalizada primaria recién diagnosticada; el medicamento también es eficaz para monoterapia de la epilepsia parcial resistente y convulsiones tónico-clónicas generalizadas resistentes.³²</p>	



Antibióticos	Infecciones	Amoxicilina	Está indicada en el tratamiento de infecciones, profilaxis contra la endocarditis bacteriana. ⁴²	
		Clindamicina	Está indicada para el tratamiento de: acné vulgar; profilaxis para intervenciones dentales y periodontitis; infecciones por anaerobios como estreptococos y babesia; profilaxis de endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina	
		Dicloxacilina	Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, tejidos blandos, osteomielitis. ⁴³	Tetraciclinas
AINES	Dolor e inflamación	Paracetamol	Es un analgésico y antipirético eficaz para el control del dolor leve o moderado causado por afecciones articulares, otalgias, cefaleas, dolor odontogénico, neuralgias,	Carbamazepina Cloranfenicol



SÍNDROME DE ANGELMAN Y SU MANEJO EN ODONTOLOGÍA.



			procedimientos quirúrgicos menores etc. Es eficaz para el tratamiento de la fiebre, como la originada por infecciones virales	
		Ibuprofeno	Analgésico y antiinflamatorio utilizado para el tratamiento de estados dolorosos, acompañados de inflamación significativa como artritis reumatoide leve, dolor moderado en postoperatorio, en dolor dental	
		Clonixinato de lisina	Analgésico y antiinflamatorio en pacientes que cursan con dolor agudo o crónico. Afecciones de tejidos blandos, cefalea, y de cirugía general.	

Tabla 1 Farmacoterapia en SA e Interacciones en Odontología



Otras manifestaciones deberán ser atendidas por ejemplo el reflujo gastroesofágico suele mejorar con el posicionamiento en vertical del niño y con el uso de fármacos para la motilidad según sea necesario. El estreñimiento, a menudo se soluciona con el uso de laxantes, como la fibra o lubricantes.

El tratamiento para el estrabismo requiere una evaluación por un oftalmólogo, la corrección de cualquier déficit visual y, cuando sea indicado, el uso de parches y cirugía para ajustar a los músculos extraoculares.⁴

Los servicios adicionales, tales como educación física adaptada, terapia recreativa, tratamiento para los problemas de conducta, musicoterapia recreativa, tratamiento para los problemas de conducta, musicoterapia o natación, pueden ser muy apropiados, pero siempre teniendo en cuenta el caso de cada niño en particular. Los servicios mencionados estimulan a los niños para que accedan y participen activamente en los programas generales de educación.⁴

Los niños con SA presentan desafíos en distintas áreas a nivel físico, educacional, social, cognitivo y de la comunicación, y requieren intervenciones que sean globales en su naturaleza y alcance, regularmente la educación se lleva a cabo en un lugar libre, en donde no existan restricciones, otras opciones es el aula para educación general en donde asisten con otros niños sin discapacidades, otros niños pueden pasar parte de su día en un aula auxiliar y otra opción es en una sola sala agrupar a niños con necesidades especiales.³



8.1 Tratamiento y manejo Odontológico en pacientes con Síndrome de Angelman

Para realizar un tratamiento odontológico es necesario conocer cuáles son las condiciones del paciente por ello en estos casos es importante definir tres conceptos básicos, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha intentado diferenciar, estos son: deficiencia, discapacidad y minusvalía.

La deficiencia se define como la pérdida o anomalía en una estructura y función fisiológica o psicológica. Esta deficiencia se puede producir por enfermedades genéticas o congénitas, por alteraciones del desarrollo, por enfermedades sistémicas graves, por accidentes o por procesos degenerativos en edades avanzadas.

La discapacidad es una ausencia o restricción para alguna actividad de las consideradas normales en el ser humano. Ésta puede ser por defecto, reversible o irreversible, y progresiva o regresiva. Por tanto la discapacidad se define como la manifestación de una deficiencia en la persona que afecta a las habilidades básicas de la vida cotidiana.

La minusvalía es cuando la discapacidad plantea una desventaja social para un individuo determinado, que limita o impide el desempeño de un papel que sería normal en su caso, y en función de una serie de factores. Es decir, representa una socialización de la deficiencia, ya que conlleva consecuencias sociales, culturales o económicas o ambientales. En la minusvalía existe una dificultad para mantener los llamados factores de supervivencia, elementos necesarios para desarrollar una vida cotidiana normal. Estos factores son seis cualidades básicas: la capacidad de orientación, la independencia física (para mantener una higiene personal, alimentarse o controlar esfínteres), la capacidad de movilidad, la adaptación, la movilidad, la capacidad de integración social y la autosuficiencia económica.

En el área de la odontología es fundamental atender a pacientes con deficiencia, discapacitados y con minusvalía, debido a la alta incidencia de padecimientos bucodental y a la dificultad de manejo clínico en muchos casos, se considera la mayor incidencia de malformaciones, alteraciones congénitas o defectos del desarrollo de las estructuras y los tejidos bucales, las deficiencias funcionales orofaciales, como las alteraciones de la masticación fonación y deglución, que da lugar a la sialorrea, morsicatum buccarum, bruxismo, la regurgitación, el empaquetamiento de alimentos, otras características relacionadas, se da por fármacos que pueden producir pigmentaciones dentales, hiperplasias gingivales o lesiones irritativas sobre la mucosa oral, y gingivitis.



Sin embargo un factor importante es la falta de higiene oral en estos individuos, por ausencia de coordinación motora y limitación de habilidades, problemas de conducta o falta de cuidados asistidos por parte del responsable, otros tipo de factores depende del tipo de discapacidad, la existencia de alguna enfermedad sistémica asociada como la epilepsia, la dificultad clínica de manejo odontológico.

La asistencia dental en pacientes discapacitados se tendrá que establecer a varios niveles, dependiendo del grado de padecimiento bucodental y de colaboración prestada por el paciente.

La forma ideal de asistencia odontológica a pacientes discapacitados esta estratificada en tres niveles:

NIVEL 1

- Asistencia en atención primaria.
- Captación del paciente discapacitado.
- Educación en salud bucodental a los responsables del paciente.
- Evaluación del estado bucodental.
- Evaluación de la conducta.
- Establecimiento de un plan de tratamiento bucodental provisional.
- Tratamientos odontológicos sencillos.

NIVEL 2

- Asistencia especializada ambulatoria.
- Reevaluación del paciente.
- Tratamientos dentales complejos que no requieran anestesia general.

NIVEL 3

- Asistencia odontológica hospitalaria.
- Reevaluación del paciente.
- Tratamientos dentales complejos que requieran anestesia general.
- Tratamientos dentales en pacientes de alto riesgo médico.



Un primer nivel lo desarrollaría el equipo dental de atención primaria, donde se debe realizar la captación del paciente discapacitado y la evaluación de su salud bucodental para la detección de alguna afección. En este mismo nivel se debe evaluar la conducta y establecer un plan de tratamiento bucodental concreto. También es conveniente educar en salud bucodental a los responsables de los pacientes y realizar los tratamientos odontológicos más sencillos.

En el caso del SA específicamente la atención primaria va relacionada con la prevención bucal, es decir evitar el acumulo de placa dentobacteriana, mostrando y explicando la técnica de cepillado que mejor le adapta y adecuando así como orientando a los responsables a adquirir aditamentos necesarios para mantener una higiene bucal controlada.

El segundo nivel lo pone en práctica el equipo odontológico especializado a discapacitados de forma ambulatoria.

Este tipo de especialistas proceden a reevaluar los padecimientos bucodentales del paciente y realizara tratamientos dentales complejos que no requieran anestesia general, sólo manejo de conducta, restricción física y premedicación.³⁴

En este nivel se puede utilizar anestésicos locales convencionales en la práctica odontológica, sin embargo se debe considerar que este tipo de anestésicos actúan como anticonvulsivos, sedantes y analgésicos, mientras que en dosis altas actuarán como fármacos proconvulsivos.¹¹

Se pueden realizar tratamientos como: eliminación de caries, extracciones dentales, cirugías, cirugías periodontales, tratamientos protésicos, etc. siempre y cuando exista un adecuado comportamiento del paciente, por el contrario en ocasiones una de las alternativas provechosas es el uso de anestésicos generales, ya que con la sedación se puede llevar a cabo un número de tratamientos significativos, manteniendo un ambiente confortable tanto para el operador como para el paciente.

El tercer nivel lo constituye el equipo de odontoestomatológico hospitalario, donde se procede a reevaluar a los pacientes y a realizar tratamientos complejos en pacientes con retraso mental severo que requieran anestesia general. También se tratan a los discapacitados con alto riesgo médico.



8.1.1 Manejo clínico-odontológico del paciente discapacitado en el consultorio dental y quirófano

Los métodos de anestesia y control para el tratamiento odontológico en pacientes discapacitados se puede clasificar de la siguiente forma:

a) Tratamiento odontológico bajo anestesia local.

-Manejo de conducta según el grado de comunicación:

- Control de la expresión y de la voz.
- Método decir-mostrar-hacer.
- Método de refuerzo positivo.
- Método de la imitación.
- Método de distracción

-Restricción física:

- Control de apertura de lengua.
- Control de la cabeza.
- Control del cuerpo y de las extremidades.

-Sedación:

- Por vía oral, sublingual, e intranasal
- Inhalatoria.
- Intramuscular
- Intravenosa

b) Tratamiento odontológico bajo sedación.

Preparación del campo utilizando técnicas de asepsia y antisepsia, medidas de protección del paciente y taponamiento faríngeo.

- a) Desinfección oral y perioral.
- b) Colocación de abre bocas para trabajar por cuadrantes.
- c) Separación del cuadrante, protección de lengua y aspiración.
- d) Tratamiento protocolizado:
 - Operatoria dental
 - Fase higiénica periodontal
 - Cirugía oral y periodontal

- e) Antes de finalizar, revisión y permeabilidad de la vía aérea y de la cavidad bucal, para no dejar ningún elemento utilizado en el campo
- f) Quitar taponamiento faríngeo.³⁴



Imagen 27 Anestesia general¹²

Puede existir un grado de comprensión y comunicación disminuido, y también problemas motores para adaptarse al sillón dental, como sucede en cientos síndromes músculo esqueléticos y en la parálisis cerebral. Por lo tanto se debe realizar una buena valoración, observando cual es la principal deficiencia en la esfera cognitiva y psicomotora.

El primer paso para tratar a los pacientes es saber que tipo de tratamiento se va a realizar si debe realizarse de forma ambulatoria con anestesia local o ha de ser hecho en una unidad de cirugía mayor ambulatoria bajo anestesia general.

La sedación con monitoreo es muy importante ya que produce cierta estabilidad hemodinámica, controla la ansiedad facilita la analgesia, y controla un poco la secreción de saliva. De esa manera se pueden realizar los procedimientos odontológicos de forma más eficaz y segura. Existen diversos niveles de sedación y distintas vías de inducción posibles.

La sedación por vía oral generalmente se utilizan los ansiolíticos-sedantes como benzodiazepinas que además de su efecto ansiolítico y sedante, en algunos casos también tienen un efecto anticonvulsionante, relajante muscular y producen cierto grado de amnesia, diazepam se presenta en comprimidos participa en la acción miorelajante, lorazepam se usa en tratamiento a corto plazo de estados de ansiedad asociados a trastornos funcionales orgánicos, midazolam e hidroxicina.



En niños, a dosis muy elevadas, se han descrito cuadros de convulsiones e hipertermia.^{28,34}

c) Anestesia general

La anestesia general se define como un estado inducido y controlado de pérdida de conciencia reversible, hipnosis, amnesia, analgesia y pérdida del tono muscular acompañado por una pérdida parcial o total de reflejos defensivos incluyendo la capacidad de mantener independiente una vía aérea permeable y de responder a órdenes verbales.

Cuando el grado de comprensión, colaboración o tolerancia es casi nulo o la discapacidad psíquica es importante, se deberá recurrir al procedimiento bajo anestesia general. El objetivo principal es la realización del tratamiento odontológico necesario en las condiciones más eficaces posibles sin crearle una actitud negativa la paciente.

Los procedimientos con anestesia general han sido considerada hasta ahora como el último recurso de manejo en esta escala de métodos.³⁴



9. PRONÓSTICO

El estado de salud general de los niños con SA es bueno, sin embargo se debe hacer un diagnóstico oportuno y certero para determinar una plan de tratamiento óptimo para tener una expectativa de vida mejor y ayudar a controlar los síntomas que pueda presentar.

Los ataques epilépticos son frecuentes y pueden ser difíciles de tratar con fármacos antiepilépticos para los primeros años. La epilepsia suele mejorar con el tiempo, por lo general después de los 10 años. De hecho, en varios de los niños, las crisis epilépticas desaparecen por completo después de los 10 o 12 años de edad.

Muchos niños con SA presentan una conducta de manejo difícil y regularmente se apoyan con sedantes, los problemas de movilidad se convierte en un conflicto importante cuando el niño con SA va madurando, en algunas ocasiones asociado con la obesidad. Las personas con ataxia severa pueden perder su habilidad de caminar si no se estimula a hacerlo. La escoliosis puede aparecer en la adolescencia y es especialmente un problema en aquellos que no caminan. La escoliosis se trata con soportes para evitar que progrese, y con corrección quirúrgica o estabilización si fuera necesario, en casos más severos.³

Los problemas más importantes en personas adultas con SA son esencialmente la continuación de problemas que se presentan en la niñez. Estos incluyen el control de convulsiones, problemas de conducta y movimientos físicos anormales.

Es más probable que a los adultos con SA y debido a sus problemas de conducta sean medicados con algún neuroléptico, y los efectos colaterales sedativos de estas medicaciones puedan ser un problema para la salud.

La duración de vida esta reducida entre 10 a 15 años, existen informes de personas con SA de más de 70 años aunque no hay datos estadísticos que estimen la expectativa del SA.³



CONCLUSIONES

De acuerdo con la investigación bibliográfica para el desarrollo del tema SA y su manejo en odontología puedo concluir que este síndrome presenta una incidencia baja en el mundo pero no por ello menos relevante, y que la elaboración de un diagnóstico oportuno genera el conocimiento necesario para su tratamiento.

Regularmente un síndrome se maneja multidisciplinariamente y por ello es muy importante recabar datos relevantes en la historia clínica, conocer el cuadro clínico que presenta y remitir a los pacientes a las especialidades pertinentes para su tratamiento, es importante reconocer y evaluar:

1. Ataques epilépticos.
2. Conducta.
3. Condiciones físicas (Obesidad)
4. Ataxia
5. Escoliosis

En cuanto al aspecto odontológico las características clínicas relevantes son: hiperplasia gingival frecuente por consumo de anticonvulsivos, diastemas, sialorrea, macroglosia, prognatismo, bruxismo y caries la prevención como es muy importante para evitar problemas a futuro, realizar una exploración bucal minuciosa ayudará a determinar qué tipo de tratamiento requiere, así como brindar orientación a padres de familia o responsables acerca de las alternativas de salud bucal que puedan utilizar con los pacientes con SA.

Es muy importante conocer como Odontólogo cuales son los límites sobre todo conductuales y saber cuáles son los padecimientos como la escoliosis y la discapacidad cognitiva puede intervenir en la elaboración de un tratamiento convencional, es decir adecuar el mobiliario, conocimiento de interacciones farmacológicas así como saber que tipo de anestésicos y fármacos se pueden manejar.

Identificar que manifestaciones bucales pueden ser atendidas y cuales se deben de remitir, así como conocer que manifestaciones son constante y seguir el protocolo bucodental que ayuda a determinar a qué nivel se puede prestar atención en un consultorio dental habitual.

Cabe señalar que a pesar de que en México en el área Odontológica no se emplea rutinariamente el usos de anestésicos generales puede ser una buena alternativa para el tratamiento de pacientes con SA ya que se puede garantizar el



SÍNDROME DE ANGELMAN Y SU MANEJO EN ODONTOLOGÍA.



tratamiento dental hasta de un 90%, actualmente de acuerdo con un testimonio obtenido el método que se utiliza es restricción física y anestésicos locales en donde como bien se sabe no se garantiza el tratamiento exitoso pues se tienen movimientos bruscos y a su vez contaminación por saliva en el caso de colocar restauraciones definitivas, y generalmente la restricción física se acompaña de estrés por parte del niño, doctor y padres.

Por último vale la pena dar a conocer que las redes sociales juegan un papel importante en el SA, ya que por este medio obtuve información valiosa de casos reales, y en ella tratan de orientar a las familias para mejorar las condiciones de vida de los pacientes, en su inicio contaban con 9 niños que compartían características similares y que actualmente se sabe de 14 familias en toda la República con el SA, y tratan de buscar familias que requieran ayuda para ubicar a niños que presenten los rasgos del SA, así se determinó el 15 de febrero como día internacional SA, en donde se trata de reunir a familias con pacientes de SA y compartir experiencias diarias.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Faife Abril Lázara Caridad, Mayo Chirino Ivón Victoria. **Síndrome de Angelman**. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2015 Ago 31] ; 28(3): 331-339. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000300013&lng=es.
2. Artigas-Pallarés, J., Brun-Gasca, C., Gabau-Vila, E., Guitart-Feliubadaló, M., & Camprubí-Sánchez, C. **Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman**. Rev Neurol, (2005). . [Citado 2015 Ago 31] 41(11), 649-56. Disponible en: <http://www.psyncron.com/wp-content/uploads/2011/05/angelman2.pdf>
3. Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation [sede web]*. [citado 2015 Ago 31]. Disponible en: <http://www.angelman.org/stay-informed/facts-about-angelman-syndrome-in-spanish>.
4. Solera Jiménez, S. **Tratamiento fisioterápico de los niños con Síndrome de Angelman**. REDUCA (Enfermería, Fisioterapia y Podología), (2013). [Citado 2015 Ago 31]; 5(2). Disponible en: <http://revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/view/1563>
5. Kim, B. S., Yeo, J. S., & Kim, S. O. **Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome-A case report**. *Korean journal of anesthesiology*, 2010 , [Citado 2015 Ago 31] 58(2), 207-210. Disponible en: <http://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4097/kjae.2010.58.2.207&code=0011KJAE&vmode=FULL>
6. GALVÁN-MANSO, M., et al. **Síndrome de Angelman: características físicas y fenotipo conductual en 37 pacientes con diagnóstico genético confirmado**. Rev Neurol, 2002, [Citado 2015 Ago 31] vol. 35, no 5, p. 425-9. Disponible en: <http://ardilladigital.com/DOCUMENTOS/DISCAPACIDADES/ANGELMAN/D OCS/ASPECTOS%20CLINICOS/Caracteristicas%20fisicas%20y%20fenotipo%20conductual%20%20Galvan%20Manso%20y%20otros%20-%20articulo.pdf>
7. BAUTISTA SALIDO, Inmaculada. **Los niños/niñas con Síndrome de Angelman**, REVISTA DIGITAL ENFOQUES EDUCATIVOS, 2012, [Citado 2015 Ago 31] Vol.71, p.30. Disponible en: http://www.enfoqueseducativos.es/enfoques/enfoques_71.pdf#page=30
8. Santa María V Lorena, Curotto L Bianca, Cortés M Fanny, Rojas B Cecilia, Alliende R M Angélica. **Diagnóstico molecular de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman: análisis de metilación, citogenética y FISH**. Rev. méd. Chile [Internet]. 2001 Abr [citado 2015 Sep 01] ; 129(4): 367-374.



Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000400004&lng=es.

9. Mellado S Cecilia. **Síndromes por Microdelección**. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2004 Oct [citado 2015 Sep 01] ; 75(5): 473-482. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-0000000041062004000500011&lng=es.
10. VAN BUGGENHOUT, Griet; FRYNS, Jean-Pierre. **Angelman syndrome** (AS, MIM 105830). *European Journal of Human Genetics*, 2009, [citado 2015 Sep 01] vol. 17, no 11, p. 1367-1373. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v17/n11/abs/ejhg200967a.html>
11. A. Angarita y Cols, **Epilepsia y sus implicaciones en el campo Odontológico**, Acta Bioclinica, (2014), [citado 2015 Sep 01] ISSN: 2244-813.
12. C. L. Errando, M. Murcia, A. Gimeno, R. Herrera, **Anestesia en un caso de síndrome de Angelman**, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2007; [citado 2015 Sep 01] 54: 566-569 Disponible en: http://www.db.sedar.es/restringido/2007/n9_2007/9.pdf
13. **Anesthesia recommendations for patients suffering Fromm Angelman Syndrome**, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/Angelman_EN.pdf, [citado 2015 Sep 01]
14. C. Chamorro, M.Á. Romera y Grupo de trabajadores de analgesia y sedación de la SEMICYUC , Medicina Intensiva, **Estrategias de control de la sedación difícil**, 2008, [citado 2015 Sep 01], 32 Supl 1:37-7, Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/pdf/13116124/S300/>
15. Artigas Joseo, Brun Carmen, **Síndrome de Angelman del gen a la conducta**, Ed Nau libres, [citado 2015 Sep 01], <https://books.google.com.mx/books?id=iUCn3ihKRYC&printsec=frontcover&dq=libro+s%C3%ADndrome+de+angelman+gen+de+la+conducta&hl=es&a=X&ved=0OCBsQ6AEwAGoVChMlo8DDoo-kxwIVxA-SCh0H4AEG#v=onepage&q&f=true>
16. **Occipucio plano**, Disponible en: <http://www.todopapas.com/diccionario/pediatría/occipucio-plano-724> [Citado 2015 Sep 10], 11:00
17. **Escoliosis**, Disponible en: http://kidshealth.org/kid/en_espanol/comunes/scolio_esp.html [Citado 2015 Sep 10], 12:45
18. Fúnes Ruth, Rivas Virna, Donaire María Gabriela, Henríquez Aida, Mejía José Antonio, Rev. Fac. Cienc. Méd. Julio - Diciembre 2008, **Presentación de un caso Síndrome de Prader Willi**, Disponible en: <http://65.182.2.242/RFCM/pdf/2008/pdf/RFCMVol5-2-2008-7.pdf> [Citado 2015 Sep 27], 21:12



19. **La Herencia multifactorial**, Consultado en:
<http://www.fmed.uba.ar/depto/histo1a/genetica/adm/sg4.pdf> [Citado 2015 Sep 03] 22:10
20. Rubin Raphael, Strayer David S, **Patología fundamentos clinicopatológicos en medicina**, sexta edición, Ed Wolters Kluwer, Madrid, 2004, Pp. 254-55
21. Lisker Y Ruben, **Introducción a la genética humana**, México, Ed. Manual moderno, 2010 Pp. 63-85
22. Nussbaum Robert L, McInnes Roderick R, **Genética en medicina**, quinta edición, Ed. Masson; Barcelona España, 2004 Pp. 75-81
23. Juan Solari Alberto, **Genetica Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina**, tercera edición, Ed. Medica Panamericana, México, 2004, Pp. 279-282
24. Dehesa Zentella, González Grether, Lisker, **Introducción a la genética humana**, tercera edición, Ed Manual moderno, 2013, Pp. 56-61, 96-155
25. Kumar Vinay, Cotran Ramzi S, Robibins Stanley L, **Patología Humana**, sexta edición, Ed Elsevier, España 2004, Pp. 231-258
26. Melendez Liaca, Rogelio Edmundo **Síndrome de Angelman asociado a craniositosis**. Tesis que para obtener el grado de especialista en genética médica presentada por Rogelio Edmundo, Mendez Llaca; asesor María del Refugio Rivera Vega, Especialista en genética Médica UNAM, Facultad de Medicina, 2007
27. **Pruebas de laboratorio**, Consultado en:
http://www.geneticamolecular.com.co/index.php?option=com_content&view=article&id=83&Itemid=97 [Citado 2015 Septiembre 20], 14:22
28. Silvestre Donat Francisco Javier, Plaza Costa Andrés, **Odontología en pacientes especiales**, Manejo odontológico en diferentes tipos de pacientes discapacitados, Valencia Editorial Universitat de Valencia, 2007, Pp.269-270
29. Rogel-Ortiz Francisco J. **Autismo**. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2005 Abr [citado 2015 Sep 22] ; 141(2): 143-147. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000200009&lng=es.
30. **Melatonina**, Consultado en :
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/115.HTM, 22 Septiembre 2015, 13:53
31. **Hidrato de cloral**, Consultado en:
http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Hidrato_de_cloral.pdf, 22 Septiembre 2015, 14:04
32. Goodman & Gilman, **Manual de farmacología y terapéutica**, Ed Mc Graw Hill, México 2009, Pp 319-335



33. **Ultimos descubrimientos sobre el gen UBE3A**, Consultado en:
<http://www.casaangelman.org/2010/06/ultimos-descubrimientos-sobre-el-gen-ube3a/>, 29 Septiembre 2015, 11:42
34. Silvestre Donat Francisco Javier, **Odontología en pacientes especiales**, Valencia, Editorial Universitat de Valencia, 2007, Pp 249-301
35. Rodriguez Carranza Rodolfo, **Vademécum académico de medicamentos**, sexta edición, Ed Mc Graw Hill, México 2013
36. Mulatinho Maranhao Marcius Vinicius, Gomes Eni, Evarista de Carvalho Priscila, **Epilepsia y Anestesia**, Revista Brasileira de Anestesiología, Marzo-Abril 2011, [Citado 2015 Septiembre 30], Disponible en:
http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/es_v61n2a13.pdf
37. Garcia Ramírez M, Csanyi B, Martínez Antón J, Delgado Marqués M, Bauzano Poley E, **Síndrome de Angelman: diagnóstico genético y clínico. Revisión de nuestra casuística**, An Pediatr, 2008, [Citado 2015 Septiembre 25]
38. Carranza Fermin, Klokkevold, Newman Michael G, Takei Henry H, **Periodontología clínica**, décima edición, Ed. Mc Graw Hill, 2010, Pp. 375-379, 641, 641, 919
39. **Sialorrea**, consultado en:
<http://www.neumologia-pediatrica.cl/PDF/201271/Sialorrea.pdf> , 04 Octubre 2015, 20:14
40. Villota D Vania A, Saldarriaga G Wilmar, Gómez C Juan Fernando. **Síndrome de Mowat-Wilson: caso clínico**. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2012 Ago [citado 2015 Oct 04] ; 83(4): 371-376. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000400008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000400008>.
41. **Constipación**, Consultado en: <http://es.mimi.hu/medicina/constipacion.html>, [Citado 2015 Oct 07] 00:20
42. **Amoxicilina**, consultado en:
http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Amoxicilina%20Caps.htm, 22 Octubre 2015, 0:30
43. **Dicloxacilina**, consultado en
http://www.medicamentosplm.com/home/productos/dicloxacilina_capsulas/10/101/43823/14, 22 Octubre 2015, 0:45
44. <http://www.facmed.unam.mx/>, 22 Octubre 2015, 1:19



b) BIBLIOGRAFIA IMÁGENES

1. **Dr. Harry Angelman 1915-1996** consultado en: <http://www.angelmantoday.com/the-history-of-angelman-syndrome/>, 9 de septiembre 2015, 23:03 horas
2. **Giovanni Francesco Caroto (c. 1480-1555). “Giovane con disegno di pupazzo”(c. 1515-1520) Museo di Castelvecchio, Verona, Italia** consultado en: <https://lamedicinaenelarte.wordpress.com/2013/11/13/el-cuadro-que-dio-lugar-a-la-descripcion-del-sindrome-de-angelman/>, 9 septiembre 2015, 23:13 horas
3. **Epidemiología** consultado en: <http://fmed.mx/abc.mx/site/index.php/educacion-continua/eventos-agendados/17-educacion-continua/92-epidemiologia-clinica>, 9 septiembre 2015, 23:13 horas
4. **Síndrome de Angelman**, consultado en: <http://www.nhs.uk/conditions/angelmansyndrome/pages/introduction.aspx>, 14 Septiembre 2015, 22:05
5. **Movimientos inseguros y vacilantes, marcha temblante, Equilibrio pobre**, consultado en: <http://www.fisioterapianeurologica.es/patologias/paralisis-cerebral/>, 21 Septiembre 2015, 19:29
6. **Apariencia facial de los pacientes con SA**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). Información acerca del síndrome de Angelman. *Angelman Foundation*, 21 Septiembre 2015, 19:36
7. **Hiperactividad**, consultado en: <http://www.abcdelbebe.com/nino/24-48-meses/como-ayudar-ninos-con-problemas-en-su-desarrollo-hiperactividad-y-autismo>, 21 Septiembre 2015, 19:43
8. **Ausencia del habla**, consultado en: <http://www.superpadres.com/blog/wpcontent/uploads/2014/01/Superpadres-El-rechazo-a-la-escuela-Qu%C3%A9-hacer-con-los-ni%C3%B1os-que-no-quieren-ir-al-cole-Escuela-355x236.jpg>, 22 Septiembre 2015, 8:44
9. **Síntomas de la epilepsia**, consultado en: <https://www.behance.net/gallery/12067027/Sintomas-de-la-epilepsia>, 2 Octubre 2015, 18:03
10. **Occipucio plano**, consultado en: http://www.medicosecuador.com/revecuatneurol/vol17_No1-3_2008/casos_clinicos/sindromes_de_apert_y_pfeiffer.htm, 22 Septiembre 2015, 9:50
11. **Estrabismo**, consultado en: <http://www.autism-pdd.net/testdump/test7149.htm>, 2 Octubre 2015, 18:20



12. **Apariencia facial de los pacientes con SA**, Consultado en:
Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 21 Septiembre 2015, 19:36
13. **Escoliosis**, consultado en :
<http://www.marbellaquiropactica.com/wpcontent/uploads/2010/03/escoliosis1.png>, 22 Septiembre 2015, 9:15
14. **Hiperplasia gingival**, consultado en:
<http://www.oralimagen.com/oralim�g/vp5342/sp/hiperplasia-gingival>, 22 Septiembre 2015, 9:33
15. **Macroglosia**, consultado en:
http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Macroglosia&lang=2, 22 Septiembre 2015, 9:34
16. **Caries dental**, consultado en:
<http://alejandraodontologia3.blogspot.mx/2015/08/historia-natural-de-la-caries-dental.html>, 22 Septiembre 2015, 9:31
17. **Cariotipo**, consultado en: Castillo Taucher Silvia, Fuentes S Ana María, Paulos M Alejandro, Pardo V Andrea. Múltiple FISH y múltiple BAND: técnicas de citogenética molecular en cinco casos. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2002 Mayo [citado 2015 Sep 22], 12:59, 130(5): 511-518. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002000500005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S003498872002000500005>
18. **Apariencia facial de los pacientes con SA**, consultado en:
Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 21 Septiembre 2015, 19:36
19. **Páralisis cerebral**, consultado en: <http://www.ederki.net/areas-de-intervencion-2/>, 4 Octubre 2015, 22:03
20. **Autismo**, consultado en:
<http://cuidadoinfantil.net/wp-content/uploads/2008/07/nino-autista1.jpg>, 07 Octubre 2015, 9:36
21. **Síndrome de Mowat-Wilson**, consultado en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062012000400008, 4 Octubre 2015, 21:23
22. **Anestesia general**, consultado en:
C. L. Errando, M. Murcia, A. Gimeno, R. Herrera, **Anestesia en un caso de síndrome de Angelman**, *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2007; [citado 2015 Sep 01] 54: 566-569 Disponible en: http://www.db.sedar.es/restringido/2007/n9_2007/9.pdf



c) BIBLIOGRAFIA ESQUEMAS

1. **Mutación puntual** consultado en:
<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/4ESO/Genetica2/contenido2.htm>, 12 septiembre 2015, 22:46
2. **Mutación de pauta de lectura** consultado en:
http://perso.wanadoo.es/sancayetano2000/biologia/apu/tema4_4.htm, 14 septiembre 2015, 9:02
3. **Autosómico dominante** consultado en:
<http://www.fedaes.org/quees/queesataxia/X5-FORMA.htm> 14 septiembre 2015, 9:33
4. **Autosómico recesivo** consultado en: consultado en:
<http://www.fedaes.org/quees/queesataxia/X5-FORMA.htm> 14 septiembre 2015, 9:34
5. **Ligado a X** consultado en: <http://www.fedaes.org/quees/queesataxia/X5-FORMA.htm> 14 septiembre 2015, 9:35
6. **Translocación** consultado en:
https://es.wikipedia.org/wiki/Translocaci%C3%B3n_cromos%C3%B3mica, 14 Septiembre 2015, 21:15
7. **Isocromosoma** consultado en: <http://es.slideshare.net/jayromt/expo-genotoxi1-7552273>, 14 Septiembre 2015, 21:17
8. **Delección** consultado en:
<http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/4ESO/Genetica2/contenido2.htm>, 14 Septiembre 2015, 21:22
9. **Inversión** consultado en:
<http://www2.uah.es/biomodel/citogene/dynacare/invert10.htm>, 14 Septiembre 2015, 21:24
10. **Cromosoma en anillo**, consultado en:
<http://es.slideshare.net/jayromt/expo-genotoxi1-7552273>, 14 Septiembre 2015, 21:26
11. **Mecanismos genéticos**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 14 Septiembre 2015. 21:33
12. **Mecanismos genéticos**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 14 Septiembre 2015. 21:35
13. **Rol de UBE3A (E3) en la vía de la Ubiquitina**, *Angelman Foundation*, 28 Septiembre 2015. 14:33
14. **Mecanismos genéticos**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation* 14 Septiembre 2015. 21:36



15. **Mecanismos genéticos**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 14 Septiembre 2015. 21:37
16. **Mecanismos genéticos**, consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). **Información acerca del síndrome de Angelman**. *Angelman Foundation*, 14 Septiembre 2015. 21:37
17. **Alelos paterno y materno del cromosoma 15**, Consultado en: <http://curegarrett.com/cuan-cerca-estamos-de-una-cura/>, 4 Octubre 2015, 21:43

d) BIBLIOGRAFIA DIAGRAMAS

1. **Algoritmo genético**, Consultado en: Williams, C., Peters, S., & Claculator, S. (2009). Información acerca del síndrome de Angelman. *Angelman Foundation* [sede web]. [citado 2015 Septiembre 22], 13:06 . Disponible en: <http://www.angelman.org/stay-informed/facts-about-angelman-syndrome-inspanish>.

Anexos

Tablas

1. **Farmacoterapia en SA e interacciones en Odontología**, Autoría propia.