



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

Tesis para obtener grado de especialidad en

Pediatría Médica

**Características de los pacientes pediátricos con craneosinostosis atendidos en la
UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Presenta:

Dra. Araceli Tlatelpa Jimenez
Residente de Pediatría

Tutores:

Dra. Alma Griselda Ramírez Reyes
Servicio de Neurocirugía

Dra. Ma. Antonieta de J Araujo Solís
Servicio de Genética Médica

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante
CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Jueves, 18 de octubre de 2018.

DR. ALMA GRISELDA RAMÍREZ REYES
P R E S E N T E

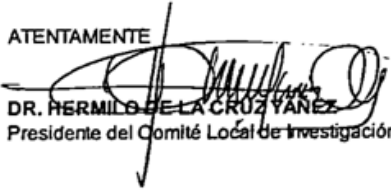
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRANEOSINOSTOSIS ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-058

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
"DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
2018 – 3603-058**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

PEDIATRÍA MÉDICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

Araceli Tlatelpa Jimenez

**"Características de los pacientes pediátricos con craneosinostosis atendidos en la
UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI"**

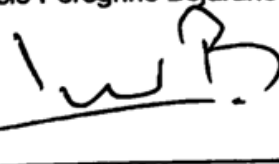
DIRECTOR DE TESIS

Dra. Alma Griselda Ramírez Reyes



PRESIDENTE

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano



SECRETARIO

Dra. Abigail Hernández Cabezza



VOCAL

Dr. Gerardo Sánchez Rodríguez



INDICE-----	4
RESUMEN -----	5
MARCO TEÓRICO -----	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	16
JUSTIFICACIÓN -----	17
OBJETIVOS -----	18
HIPÓTESIS -----	19
MATERIAL Y METODOS -----	20
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN -----	21
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO -----	27
ASPECTOS ÉTICOS -----	28
RESULTADOS -----	29
DISCUSIÓN-----	35
CONCLUSIONES-----	40
BIBLIOGRAFÍA-----	41
ANEXO -----	45

RESUMEN

Introducción: En el humano se conocen seis suturas, dos coronales, una sagital, dos lambdoideas y una metópica. El cierre temprano de estas suturas se conoce como craneosinostosis y puede ocasionar aumento de la presión intracraneal, alteración del flujo sanguíneo, de la visión y audición, así como alteraciones psicológicas y discapacidad intelectual. La craneosinostosis se puede clasificar según Thompson y Haywar según la sutura afectada (simple y compuesta) y con la ausencia o presencia de otras anomalías morfológicas asociadas (Sindrómica y no sindrómicas).

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con craneosinostosis atendidos en la UMAE hospital de pediatría de centro médico nacional Siglo XXI

Método: Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de los pacientes de la UMAE del Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI atendidos y tratados con diagnóstico de craneosinostosis en el servicio de neurocirugía que cumplieron los criterios de inclusión en complementación con los casos de genética en el periodo del 2013 al 2017 en ambos servicios

Resultados: De los 194 registros de pacientes en cinco años (enero, 2013-diciembre, 2017) con diagnóstico de craneosinostosis en las bases de datos de Neurocirugía (n=103) y Genética (n=91), el 21.6% se eliminó por estar repetido, 3% por otra causa de deformidad craneana y 13.4% por falta de información.

La mayoría de casos (76/120) correspondió al sexo masculino, con una ligera predominancia respecto al sexo femenino (1.5:1).

El 57.5% de los 120 casos tuvieron craneosinostosis no sindrómica, y predominó la afección en una sola sutura (76%). La mediana de edad fue de 7 meses (rango: 0-6 años) y el 65% tuvo un desarrollo psicomotor normal. El estado nutricional fue adecuado en el 65.8% y el 26.6% tenía desnutrición. Se observó un paciente con obesidad y 6 con sobrepeso.

De todos los pacientes analizados, 93 presentaron craneosinostosis simple y 27 tuvieron la de tipo complejo. La principal sutura afectada fue la coronal, seguida de la sagital y la metópica. El 20.8% tuvo craneosinostosis compleja y la combinación más común fue lambdoidea/coronal en 6 pacientes.

La proporción de entidades sindrómicas diagnosticadas en orden de frecuencia fue Crouzon (6), Apert (5) y displasia craneofrontonasal (5).

Conclusiones: En los pacientes con craneosinostosis la sutura más afectada fue la coronal y en los pacientes no sindrómicos fue la sagital. El síndrome clínico más identificado fue el Crouzon. Se identificaron alteraciones en el neurodesarrollo y desnutrición de causa multifactorial

MARCO TEÓRICO

Reseña histórica

Existen diferentes descripciones y definiciones de craneosinostosis las cuales tienen una larga historia que se extiende a lo largo de varios milenios. La evidencia más antigua proviene de al menos 500,000 años de un cráneo humano del Pleistoceno encontrado en España, donde se observa una sinostosis y mostró evidencia de presión intracraneal elevada.⁽¹⁾ El siglo XIX fue el gran siglo para el estudio y clasificación de las craneoestenosis. El alemán Samuel Sommerring describió el crecimiento y función de las suturas craneales y treinta años después Otto Becker observó que el cierre prematuro de las suturas impedía el crecimiento apropiado del cráneo, que se compensaba a expensas de las suturas no afectadas. Este último autor y Rudolf Virchow propusieron una ley que establece que el cráneo crecerá en el sentido de la sutura cerrada en forma prematura.⁽²⁾

Hacia 1890 aparece la primera descripción de nuevas técnicas quirúrgicas de la escuela francesa, con Paul Tessier, Marchac y Renier, los cuales establecen la necesidad del tratamiento quirúrgico de las craneosinostosis, como la técnica Dhellemmes para una forma determinada de cráneo conocida como trigonocefalia. En México, la cirugía craneofacial destacó a nivel internacional con los trabajos de los doctores Fernando Ortiz Monasterio Garay y Antonio Fuente del Campo.⁽³⁾

Definición de defectos al nacimiento.

Las anomalías congénitas se definen como aquellos cambios en la estructura, la función y el metabolismo que se encuentran presentes desde el nacimiento y tienen impacto en el estado físico y mental de las personas afectadas. Las malformaciones congénitas son el resultado de un proceso morfogénico embrionario intrínsecamente anormal. Según su número pueden ser únicas o múltiples, muestran variación en su gravedad y son causa importante de morbilidad y mortalidad. La frecuencia en recién nacidos vivos es de 3-5% aproximadamente.⁽⁴⁾

Las malformaciones craneofaciales constituyen una serie de fallas en la morfogénesis de las diferentes estructuras que conforman la región. Pueden

observarse hendiduras faciales, zonas con hipo o hiperplasia, agenesia y aplasia e incluso presentarse acompañadas por anomalías en otras regiones corporales. ⁽⁵⁾

Las malformaciones congénitas múltiples se agrupan conformando diferentes entidades nosológicas conocidas como síndrome, asociación, secuencia o defecto de campo de desarrollo. Según su gravedad las malformaciones se clasifican en dos. Una malformación mayor es aquella que limita la función del órgano o parte del cuerpo, o bien la estética, autoestima y la adaptación social del paciente. Por el contrario, la malformación menor altera de forma leve el fenotipo sin afectar la función o la vida. ⁽⁶⁾

Finalmente, se entiende como craneosinostosis a la fusión prematura de las suturas craneanas que resulta en una forma anormal por cambio en los patrones de crecimiento. ⁽⁷⁾

Clasificación de las malformaciones craneofaciales.

Debido a la amplia variedad de anomalías craneofaciales y a la dificultad para su agrupación, en 1981 el Comité de Nomenclatura y Clasificación de las Anomalías Craneofaciales derivado de la Asociación Americana de Fisura Labio palatina propuso una clasificación simple, dividida en cinco categorías: ⁽⁸⁾

- I- Fisuras Faciales/ Encefaloceles/ Disostosis
- II- Atrofia/ Hipoplasia
- III- Neoplasias
- IV- Craneosinostosis**
- V- Inclasificables

En cambio, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) agrupa a los tipos de defectos al nacimiento en:

- Craneofaciales
- Microtia- atresia
- Labio y paladar hendido
- Atresia de las coanas

Clasificación de las craneosinostosis

En el humano se conocen seis suturas, dos coronales, una sagital, dos lamboideas y una metópica. El cierre temprano de estas suturas puede ocasionar aumento de la presión intracraneal, alteración del flujo sanguíneo, de la visión y audición, así como alteraciones psicológicas y discapacidad intelectual. ⁽⁹⁾

De acuerdo a Thompson y Haywar, la craneosinostosis se puede clasificar según la sutura afectada en dos: simple y compuesta; además, por la presencia o ausencia de otras anomalías morfológicas asociadas, en sindrómica y no sindrómica. (Tabla 1.) ^(10,11)

Tabla 1. Clasificación de la craneosinostosis.

Tipo	Sutura afectada		Deformidad craneal
<u>No sindrómica</u>	Simple	Sagital	Escafocefalia
		Coronal - unicoronal	Plagiocefalia frontal
		Metópica	Trigonocefalia
		Lamboidea unilateral	Plagiocefalia posterior
	Compuesta	Lamboidea bilateral	Braquicefalia
		Coronal bilateral	Turribraquicefalia
<u>Sindrómica</u>	Suturas afectadas		Nombre del síndrome
	Múltiples		Crouzon
	Múltiples		Apert
	Múltiples		Pfeiffer
	Múltiples		Saethre-Chotzen
	Múltiples		Jackson-Weiss
	Múltiples		Carpenter
	Múltiples		Antler-Bixler
	Múltiples		Displasia Craniofrontonasal
	Múltiples		Kleeblattschädel

La fusión temprana de las suturas puede ser secundaria a factores extrínsecos, tales como restricción intrauterina o administración de algunos fármacos durante el embarazo. Sin embargo aproximadamente el 8% de las craneosinostosis sindrómicas y no sindrómicas es familiar, identificándose mutaciones en más del 20% de los casos. ⁽¹²⁾

Según su origen, la craneosinostosis se clasifica en primaria y secundaria. La primaria se debe a un defecto en la osteogénesis de la sutura craneal, mientras que en la secundaria la biología de la sutura es normal, pero el cráneo tiene forma anormal porque el cerebro subyacente continúa creciendo de forma asimétrica. Las causas más comunes de craneosinostosis secundaria son: lesión del sistema nervioso central, anomalías del continente extrínsecos al producto, hipertiroidismo, anomalías hematológicas, múltiples teratógenos y raquitismo hipofosfatémico entre otras. ⁽¹³⁾

Epidemiología

Dentro de las malformaciones congénitas, las craneofaciales son un grupo grande y complejo. En el mundo, la proporción esperada de al menos una malformación congénita en un recién nacido es de 2-3% y en muertes fetales del 15% al 20%. La craneosinostosis es una enfermedad rara, cuya incidencia se estima en 3.4 por 10,000 nacimientos. ⁽¹⁴⁾

Las formas más comunes de craneosinostosis son las aisladas o no sindrómicas, siendo la craneosinostosis sagital es el tipo más común entre las no sindrómicas. Ocurre en 1 de cada 5,000 nacimientos, constituye el 40-55% de los casos y es más frecuente en varones (3:5). ^(7,14) La sinostosis coronal es la segunda craneosinostosis aislada (no sindrómica) más común, puede ser unilateral (unicoronal) o bilateral (bicoronal), ocurre en 1 de cada 10,000 nacimientos, representa el 20-25% de los casos y es más frecuente en mujeres. La incidencia de la craneosinostosis metópica es de 1 en 15,000 nacimientos, abarca el 14% de los casos de craneosinostosis no sindrómica y la relación hombre-mujer es de 3.3:1.5. Además, del 5% al 10% de los casos tiene historia familiar positiva. En el caso de la sinostosis lambdoidea aislada, se observa en el 3-5% de los casos, ocurre en 1 de cada 33,000 nacimientos y raras veces es familiar. El 5% son del tipo complejo, el 67% tiene aumentada la presión intracraneal y el 75% coincide con una malformación de Chiari I. ^(7,14)

La craneosinostosis sindrómica representa el 15 al 25% de los casos y forma parte de más de 180 síndromes monogénicos. Tiene una incidencia de 1:30,000-100,000 recién nacidos vivos. Causa restricción en el crecimiento del calvario y la

base del cráneo, y éste, a su vez, se acompaña de hipoplasia de la cara media y otras dismorfias.^(15,14)

Respecto a la frecuencia de la craneosinostosis sindrómica, el síndrome más común es el de Muenke, cuya incidencia es de 1 en 30,000 nacimientos seguido por el síndrome de Saethre-Chotzen (1:25,000-1:50,000) y el síndrome de Crouzon (1:62,500). Los más raros son el síndrome de Apert (1:65,000-10,000) y de Pfeiffer con una incidencia similar de 1 en 100 000 nacimientos.^(15,16)

Estudios recientes de Europa y los Estados Unidos Norteamérica han identificado un aumento en la incidencia y cambios en la proporción de la sinostosis metópica, superando otros subtipos. Las causas de este fenómeno no se encuentran establecidas.^(17,18,19)

En un estudio retrospectivo australiano de 26 años (1982-2008), se identificaron 522 pacientes quirúrgicos con craneosinostosis aislada donde; si bien, la frecuencia es muy similar a la informada previamente (3.1:10,000 nacidos vivos) ésta mostró ir en aumento durante el periodo estudiado. Las proporciones por tipo no son las mismas, dado que la más común fue la sagital (47.1%), seguida de la metópica (21.5%). La explicación que proponen es haber mejorado en conocimiento, envío y atención apropiada de cada caso.⁽¹⁸⁾

En otro estudio similar francés (1988-2007), se incluyó los casos sindrómicos, encontrando 2,708 pacientes. De ellos, el 85% tuvieron craneosinostosis aislada y lo más común fue la escafocefalia seguida de plagiocefalia. La trígonocefalia ocupó el 3er lugar y la oxicefalia fue la más rara. El número total de pacientes no sindrómicos tratados aumentó de 90% a 163% por año durante el período, calculando un aumento medio anual del 134%. La frecuencia de casos sindrómicos varió durante el periodo de estudio de 9.9 a 18.3%, que se encuentra dentro de lo esperado. Además, encontraron 101 casos clasificables.⁽¹⁹⁾

En México, después de hacer una revisión de la literatura reciente, sólo se identificaron dos estudios, los cuales fueron realizados en hospitales de tercer nivel.^(3,20) En la Tabla 2 se describen los tipos de craneosinostosis reportadas en ambos estudios.

Tabla 2.- Series de pacientes con craneosinostosis en México.

Craneosinostosis no sindrómica	HIMFG* (n=138)	CMN** La Raza (n=196)
Plagiocefalia coronal	47%	24.48%
Escafocefalia	30%	35.71%
Trigonocefalia	12%	20.91%
Braquicefalia	7%	7.65%
Craneosinostosis sindrómica		
Crouzon	67%	--
Apert	20%	--
Pfeiffer	4.4%	--
Saethre–Chotzen	2.2%	--
Otras	6.4%	--

*HIMFG = Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA. **CMN= Centro Médico Nacional (IMSS).

Es de hacer notar que, en estos dos estudios faltan datos sobre las características epidemiológicas del grupo de pacientes estudiado, la metodología, el rango de tiempo en el que se recopilaron los casos. Pero además es importante destacar que en ambos se reportan exclusivamente las observaciones de una sola especialidad quirúrgica, por lo que posiblemente hubo casos no quirúrgicos, o bien, vistos por otros especialistas (cirugía reconstructiva, maxilofacial y genética médica) que no fueron incluidos, de ahí que no es clara la frecuencia real de las diferentes craneosinostosis en nuestro país. ^(3,20)

Etiopatogenia

El desarrollo craneofacial comprende un complejo proceso caracterizado por proliferación, diferenciación y migración de las células neurales. Éstas migran a diferentes regiones del embrión, donde se diferencian en tipos celulares tales como neuronas periféricas y entéricas, células gliales, melanocitos, músculo liso y condrocitos. La formación de las estructuras craneofaciales inicia con las células de la cresta neural y para ello se requiere de la participación de proteínas antagónicas de la proteína morfogenética de hueso (BMP) y factores de crecimiento de fibroblastos entre otros. Posteriormente, en el dorso del tubo neural ocurre una señalización mediada por contacto entre los tejidos, ocasionando que

las células del neuroectodermo y no neuroectodérmicas de los bordes, pasen por una transición de células epiteliales a mesenquimales, altamente invasivas. Para que las células de la cresta neural migren desde el dorso del tubo neural hasta la región craneofacial se requiere que pierdan su polaridad apico basal y simultáneamente, se liberen complejos de adhesión intercelular quimiotácticos como FGF-2 y FGF-8. Una vez que han llegado a su destino, proliferan para formar las estructuras craneofaciales. Múltiples factores inducen y regulan esta proliferación, como las proteínas de los genes *TCOF1* y Sonic Hedgehog (*SHH*), que se expresan en el ectodermo de los procesos frontonasal y maxilares, el neuroectodermo y el endodermo faríngeo, en diversas etapas del desarrollo. ⁽²¹⁾

La formación ósea intramembranosa de la calota comienza con la condensación de células mesenquimales que se diferencian en osteoblastos después de haber alcanzado una masa crítica. A medida que los frentes osteogénicos se encuentran, se fusionan en un solo hueso o forman suturas. Las suturas craneales representan las articulaciones entre los huesos planos separados por mesénquima. El crecimiento óseo adicional continúa a lo largo de estos frentes osteogénicos hasta el cierre final de las principales suturas en la tercera década de la vida. La osteogénesis junto con el crecimiento cerebral subyacente normal, conducen a la formación correcta de la calota. ^{(13).}

Las suturas craneales son estructuras fibrocelulares superficialmente simples que separan las placas rígidas de los huesos del cráneo. Las suturas maduras son fibras que unen los huesos y resisten la deformación tanto en tensión como en compresión. Su principal función es permitir el crecimiento del cráneo en coordinación con la expansión del cerebro en desarrollo, lo cual ocurre rápidamente en el feto y en los lactantes. La presión intracraneal estática produce tensiones que actúan directa o indirectamente en la sutura a través de la mecanotransducción de la duramadre. Además, las suturas permiten la deformación del cráneo durante el nacimiento, absorben la carga cíclica durante la masticación y locomoción, y actúan como amortiguadores contra impactos externos. Aunque las suturas craneales comienzan como simples líneas de

demarcación entre huesos en desarrollo, con la edad el tejido de cada hueso que la forma sufre un proceso de interdigitación cada vez mayor.⁽²²⁾

La craneosinostosis ocurre cuando fallan los mecanismos que mantienen la permeabilidad de la sutura y, por lo tanto, ocasiona la fusión de una o más de las suturas craneales. La fusión de una sutura elimina el crecimiento subsecuente de los huesos contiguos en una dirección perpendicular a la sutura. Como consecuencia, la ampliación continua del cerebro promueve el crecimiento óseo compensatorio en otras suturas, lo que conduce a una distorsión progresiva en la forma del cráneo. Debido a la elevación de la presión intracraneal, pueden surgir complicaciones tales como deformidades faciales que afectan la visión, la respiración y dentición además de la pérdida de audición o la discapacidad intelectual.⁽²²⁾

En cuanto a las craneosinostosis sindrómicas, se han identificado mutaciones relacionadas en genes de la familia de los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (*FGFRs*). Las mutaciones en el *gen FGFR1* se han relacionado con el síndrome de Pfeiffer; mientras que las mutaciones en el *gen FGFR2* se han asociado a síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Beare Stevenson. Por último, las mutaciones en el *gen TWIST* se relacionan con el síndrome de Saethre-Chotzen.⁽²¹⁾

Factores de riesgo en pacientes con craneosinostosis no sindrómica

Los factores de riesgo relacionados con la presencia de craneosinostosis en los que se ha encontrado asociación estadísticamente significativa, se dividen en dos: a) del producto, donde se incluye el sexo masculino, bajo peso para la edad gestacional, macrosomía; y b) los relacionados con la madre, edad mayor de 40 años, tabaquismo durante el embarazo, enfermedad tiroidea o su tratamiento, uso de anticonvulsivos, embarazo múltiple, multiparidad, nuliparidad, cesárea electiva, parto prematuro.⁽²³⁾ También la ocupación materna, exposición prenatal a gran altitud y el estado socioeconómico pueden estar asociados con un mayor riesgo de craneosinostosis, sin embargo, los resultados han sido inconsistentes.⁽²⁴⁾

Otros autores han encontrado asociación significativa entre la presencia de craneosinostosis con el consumo de antibióticos en el embarazo (OR= 5.13, IC: 1.57-17.1), así como también el trabajo paterno en un frigorífico (OR=12.8, IC: 1.37-307).⁽²⁵⁾

Por otro lado, se ha reportado a la pluralidad y nuliparidad con un mayor riesgo de craneosinostosis metópica, mientras que a la macrosomía con craneosinostosis coronal.⁽²⁶⁾

Hay series de casos donde se indica que existe historia familiar positiva en 73%, y casos esporádicos de 12% para la variante patogénica *P250R* y *FGFR3*. Se ha observado una historia familiar positiva en aproximadamente el 6% de los niños con craneosinostosis sagital o metópica.⁽²⁷⁾

Factores de riesgo en pacientes con craneosinostosis sindrómica

Las formas sindrómicas a menudo se heredan de forma autosómica dominante, aunque mutaciones espontáneas ocurren con frecuencia, en pacientes con una historia familiar positiva, existe 50% de probabilidad de heredar la variante patogénica, de no detectarse en alguno de los progenitores la variante, es posible la existencia de mosaicismo de la línea germinal en un progenitor, o bien, una variante patogénica de novo.⁽¹⁶⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de una craneosinostosis se basa en la forma característica del cráneo. Estos generalmente están presentes al nacer, la deformidad se manifiesta a través del tiempo siendo la observación clínica esencial. Obteniendo evidencia adicional con el examen físico, que puede indicar falta de movimiento en la sutura fusionada, crestas palpables, por lo tanto ante la sospecha clínica de una sutura prematuramente cerrada se debe evaluar con radiografías simples de cráneo y tomografía computarizada, la ausencia de la sutura o presencia de cresta ósea a través de una parte de una sutura en el escaneo confirma el diagnóstico.^(10,28)

Se reconoce que la evaluación de las craneosinostosis sindrómicas y no sindrómicas es multidisciplinario (neurocirugía, cirugía plástica,

otorrinolaringología, maxilofacial cirugía, genética, pediatría, etc.). Destacan el interrogatorio de un historial detallado del embarazo, historia de nacimiento, historia familiar y exposición a medicamentos o drogas en el útero son importantes en el estudio de craneosinostosis. Debido a que las craneosinostosis sindrómicas se heredan de forma autosómica dominante y de mutaciones espontáneas, el examen físico meticuloso incluye la palpación de las suturas y las fontanelas, inspección de las órbitas y la cara, medición de la circunferencia fronto-occipital, y el cálculo de la relación del índice cefálico. Cuando existe incertidumbre sobre el diagnóstico, una tomografía computarizada tridimensional (3D) de cráneo define la craneosinostosis. La complejidad sindrómica y no sindrómica lleva a que la contribución del equipo de genética sea muy útil con relación al asesoramiento genético, además de la evaluación del grado de dismorfología craneofacial. Así, los hallazgos sistémicos asociados y el impacto psicosocial del proceso de la enfermedad en los pacientes y sus familias son esenciales antes de comenzar un proceso de tratamiento. ^(10,16)

Estudios genéticos

Si bien es cierto que los avances en la genética amplían las herramientas de diagnóstico, no hay sustituto para el examen físico cuidadoso del niño y específicamente del cráneo. (29) Para determinar la etiología, en niños con sinostosis bicoronal o unicoronal se recomienda el estudio genético molecular que incluye las variantes genéticas en *FGR2* exones IIIa/IIIc, *FGR3* (*P25OR*) y *TWIST 1*. En el estudio de Paumard 2014 que incluyeron 182 pacientes con craneosinostosis; se les realizó análisis molecular de los genes *FGR1*, *FGR2*, *FGR3*, *TWIST 1*, *EFNB1* y *TCF12*. Se documentaron alteraciones genéticas en 119 (65%), lo cual permitió la correcta clasificación de los casos craneosinostosis, y brindar asesoría genética. ^(30,31)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La craneosinostosis es una enfermedad rara cuya prevalencia a nivel internacional se describe de 3.4 por 10 000 nacimientos y su prevalencia varía de acuerdo a las áreas geográficas, se ha descrito al mismo tiempo un aumento y cambio de la frecuencia de las craneosinostosis sin un estudio reciente a nivel internacional. En México se reportan series de casos, sin tener un registro nacional de la enfermedad además de que la casuística puede variar de hospital. Los dos estudios publicados de centros hospitalarios de tercer nivel obtuvieron resultados diferentes, posiblemente porque solamente se estudiaron pacientes que recibieron atención quirúrgica.

En el SIMO en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2000 a 2017 la novena causa de consulta fueron las malformaciones que afectan huesos de cráneo y cara, tanto en los servicios genética como de neurocirugía. Hasta el momento, en nuestro hospital no existen estudios donde se hayan evaluado a este tipo de pacientes, por lo que se desconoce con precisión las características de los niños con craneosinostosis que se atienden. De ahí, surge la siguiente:

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con craneosinostosis atendidos en la UMAE hospital de pediatría de centro médico nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con craneosinostosis nos permitirán contar con cifras preliminares y proyectar el número de pacientes que esperamos atender en el hospital y, de acuerdo a ello, continuar con el desarrollo de la clínica de craneofacial cuyo objetivo es el tratamiento multidisciplinario de las enfermedades craneofaciales, enfocando los recursos e insumos necesarios a su mejor tratamiento y atención.

Con este protocolo, además se establecerán las bases para otros estudios, relacionados con el proceso de atención, la manera de referencia entre unidades de primer, segundo y tercer nivel, las necesidades de manejo transdisciplinario de los pacientes, así como para herramientas de diagnóstico clínico y genético molecular. Todo lo anterior permitirá identificar, cómo la evaluación multidisciplinaria puede ayudar a evitar secuelas y complicaciones (daño neurológico, auditivo visual) en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con craneosinostosis atendidos en la UMAE hospital de pediatría de centro médico nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de los pacientes con craneosinostosis, de acuerdo a si son sindrómicas o no sindrómicas.

HIPÓTESIS

1. La craneosinostosis no sindrómica más frecuente será la sagital en un 40% de los casos, seguida de la coronal en un 20% y la sutura metópica en un 10%, con una proporción 3:1 hombre/mujer.
2. La craneosinostosis sindrómica más frecuente será el síndrome de Crouzon con un 60% aproximadamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicios de Neurocirugía y Genética de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Sigo XXI.

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes con craneosinostosis, atendidos entre enero del 2013 a diciembre del 2017.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Edad: desde recién nacidos hasta menores de 16 años
- Masculinos y femeninos
- Con diagnóstico confirmado de craneosinostosis
- Pacientes que hayan o no sido sometidos a intervención quirúrgica

Criterios de exclusión:

- No se encuentre el expediente en archivo o en electrónico
- Los datos encontrados no correspondan con el paciente.
- Casos donde no sea claro si se trata de un paciente sindrómico o no sindrómico.

Tamaño de muestra: No se calculó. Se incluirán el total de pacientes atendidos en el periodo de estudio, se estima que son alrededor de 150 pacientes.

VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
Edad en la primera valoración en Hospital Pediatría	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la primera valoración por neurocirugía ó genética expresado en meses y años	Cuantitativa/ continua	-Años y meses	Banco de datos
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los seres humanos	Condición orgánica masculina o femenina de los seres humanos	Cualitativa/ dicotómica	-Femenino -Masculino	Banco de datos
Edad de la madre	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido la madre biológica del paciente expresado en años	Cuantitativa/ Continua	Años	Banco de datos
Edad del padre	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido la padre biológico del paciente expresado en años	Cuantitativa/ Continua	Años	Banco de datos
Lugar de procedencia	Sitio donde una persona ha nacido o donde tuvo principio su familia.	Estado de la republica mexicana donde una persona ha nacido o donde tuvo principio su familia.	Cualitativa/ Nominal	Estados de la republica	Banco de datos
Unidad médica que envió	Establecimiento de segundo y tercer nivel para la atención de pacientes, de una o varias	Establecimiento de segundo y tercer nivel para la atención de pacientes, de una o	Cualitativa/ Nominal	Hospital general de zona	Banco de datos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
	especialidades medicas.	varias especialidades medicas.			
Motivo del envío	Es la causa que determina la canalizar a un paciente de una unidad operativa a otra de mayor capacidad resolutive con el fin de que reciba atención médica integral	Es la causa que determina canalizar a un paciente de una unidad operativa al hospital de pediatría con el fin de que reciba atención médica integral	Cualitativa/politómica	-Datos de hipertensión intracraneana -Historia familiar de casos similares -Realizar auxiliares diagnósticos -Proceso diagnóstico -Tratamiento especializado	Banco de datos
Estado nutricional	Es la condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes	Es la condición que se calcula a partir del peso y talla de la primera evaluación en el hospital de pediatría y graficada de acuerdo a la edad y sexo correspondiente a cada paciente con craneosinostosis en el momento de su evaluación.	Cualitativo/politómica	-Desnutrición -Normonutrición -Sobrepeso -Obesidad	Banco de datos
Desarrollo psicomotor	Es el proceso continuo de adquisición progresiva de habilidades funcionales en el niño y de la maduración de las estructuras del	Es la primera valoración del proceso de adquisición de habilidades funcionales y	Cualitativo/Politómica	-Retraso psicomotor -Rezago en el desarrollo -Normal	Banco de datos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
	sistema nervioso central	maduración por el servicio de pediatría y/o psicología genética durante su evaluación			
Datos de hipertensión intracraneana	Es la elevación de la presión intracraneana caracterizada por cefalea, vómitos, edema de papila, con signos de disfunción neurológica descendentes y progresivos.	Es la elevación de la presión intracraneana secundario a la craneosinostosis, caracterizada por cefalea, vómitos, edema papila, con signos de disfunción neurológica descendentes y progresivos en la evaluación en el hospital de pediatría	Cualitativo/ dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Tipo de craneosinostosis	Se refiere a la fusión prematura de una o más suturas craneales	Pacientes con diagnostico de craneosinostosis que se refiere a la fusión prematura de una o más suturas craneales	Cualitativa/ dicotómica	-No sindrómica -Sindrómica	Banco de datos
Suturas craneales afectadas	Estructuras fibrocelulares superficialmente simples que separan las placas rígidas de los huesos del cráneo	Estructuras fibrocelulares superficialmente simples que separan las placas rígidas de los huesos del cráneo	Cualitativa politómica	Sagital Coronal unilateral Metópica Lamboidea unilateral Lamboidea bilateral Coronal bilateral	Banco de datos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
		que se encuentran fusionadas		Otras compuestas	
Auxiliares diagnósticos de gabinete	Determinación de procedimientos realizados durante el procedimiento de atención médica	Determinación de procedimientos de rayos X realizados durante la evaluación médica de un paciente con craneosinostosis sea, radiografía simple, tomografía o resonancia magnética	Cualitativo dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Evaluación clínica genética	Proceso sistemático de un enfermedad consiste en un interrogatorio y examen físico minucioso (inspección, palpación auscultación y percusión)	Proceso sistemático de un enfermedad que consiste en un interrogatorio y examen físico minucioso dismorfogenesis de la craneosinostosis	Cualitativa dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Diagnóstico clínico genético sindrómico	En el resultado de la evaluación clínica minuciosa correlacionado con un padecimiento sindrómico	En el resultado de la evaluación clínica minuciosa efectuada por el genetista clínico que correlaciona los hallazgos con una craneosinostosis sindrómica	Cualitativa politómica	-Síndrome de Crouzon -Síndrome de Apert -Síndrome de Pfeiffer -Síndrome de Saethre-Chotzen -Síndrome de Jackson-Weiss -Síndrome de Carpenter	Banco de datos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
				-Síndrome de Antler – Bixler -Displasia craneofrontonasal -Síndrome de Kleeblattschäde -Otros	
Diagnóstico genético molecular	Es la detección y cuantificación específica de material genético y localización de variantes genéticas en una muestra biológica asociados a las enfermedades.	Es la detección y cuantificación específica de material genético y localización de variantes genéticas (<i>FGR2</i> exones IIIa/IIIc, <i>FGR3</i> (<i>P25OR</i>) y <i>TWIST</i> 1) en una muestra biológica asociados a craneosinostosis	Cualitativa dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Caso aislado	Individuo que es el único miembro de su familia con una enfermedad genética. Se denomina también caso esporádico.	Individuo que es el único miembro de su familia con craneosinostosis	Cualitativa dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Caso familiar	Aparición de un trastorno o malformación o enfermedad en más de un miembro de una familia.	La aparición de craneosinostosis en más de un miembro de una familia.	Cualitativa dicotómica	-Si -No	Banco de datos
Tipo de tratamiento	Conjunto de procedimientos médicos,	Conjunto de procedimientos	Cualitativa/ dicotómica	- Quirúrgico -No quirúrgico	Banco de datos

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES	INTRUMENTO
	quirúrgicos cuya finalidad es la corrección o paliación	médicos ó quirúrgicos cuya finalidad es la corrección o paliación de craneosinostosis			

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.
2. Se consultaron las bases de datos de los servicios de Neurocirugía y Genética para la identificación de los casos.
3. Se revisaron expedientes físicos y electrónicos para determinar que cumplieron los criterios de inclusión.
4. Se realizó complementación de casos entre los servicios de neurocirugía y genética se eliminaron los repetidos esto con la finalidad de captar en su totalidad a los pacientes atendidos con craneosinostosis en el periodo del 2013 al 2017 en ambos servicios.
5. Se captaron los datos en una hoja de recolección (anexo 1), revisando valoraciones de neurocirugía y genética, y se obtuvo datos de la primera evaluación en la unidad, el diagnóstico establecido en neurocirugía y la valoración inicial y final de genética.
6. Los datos se vaciaron en una base de datos electrónica de Microsoft Office.
7. Una vez completada la recolección de datos, se procedió a realizar el análisis correspondiente y la elaboración del escrito final.

Análisis estadístico

El análisis fue de tipo descriptivo, calculando medidas de tendencia y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas, tomando en cuenta su tipo de distribución, se presentan como promedio o mediana como medida de tendencia central, y desviación típica o valores mínimo y máximo como medidas de dispersión.

Los análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 (IBM).

ASPECTOS ÉTICOS

Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud cuyos lineamientos y principios son a los que todo investigadores científico y tecnológico correspondiente a la salud debe someterse, en el titulo segundo, capítulo 1; artículo 17: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. De esta forma, el presente estudio se sitúa en la categoría investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Por el tipo de estudio, no se solicitó carta de consentimiento informado.

Toda la información fue manejada de manera anónima, ya que no se identificarán datos personales de los pacientes.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital, con número de registro: R-2018-3603-058

RESULTADOS

Se localizaron 194 registros de pacientes con diagnóstico de craneosinostosis el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017) en las bases de datos de los servicios de Neurocirugía (n=103) y Genética (n=91). El 21.6% se eliminó por estar repetido, 3% por otra causa de deformidad craneana y 13.4% por falta de información (Fig.1).

De un total de 120 pacientes incluidos se estimó una afluencia de 24 casos por año.

El 42.5% fue evaluado por ambas especialidades, pero de los casos que fueron tomados de la base de datos de neurocirugía, 45 no aparecieron en el registro de Genética médica. Así mismo, 24 de los que proporcionó genética no aparecieron en el registro neuroquirúrgico.

Según el lugar de procedencia, predominó la ciudad de México (69/120), seguido de Chiapas, Querétaro y Oaxaca (Fig. 2).

En la Tabla 3 se presentan las características generales de los pacientes incluidos. La mayoría (76/120, 63%) correspondió al sexo masculino, con una ligera predominancia respecto al sexo femenino (1.5:1).

Figura 1. Flujograma captación pacientes

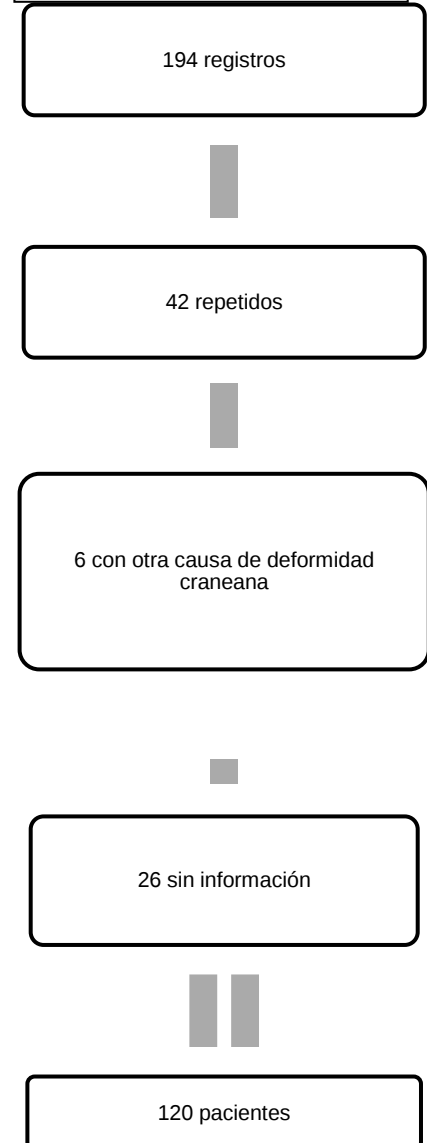
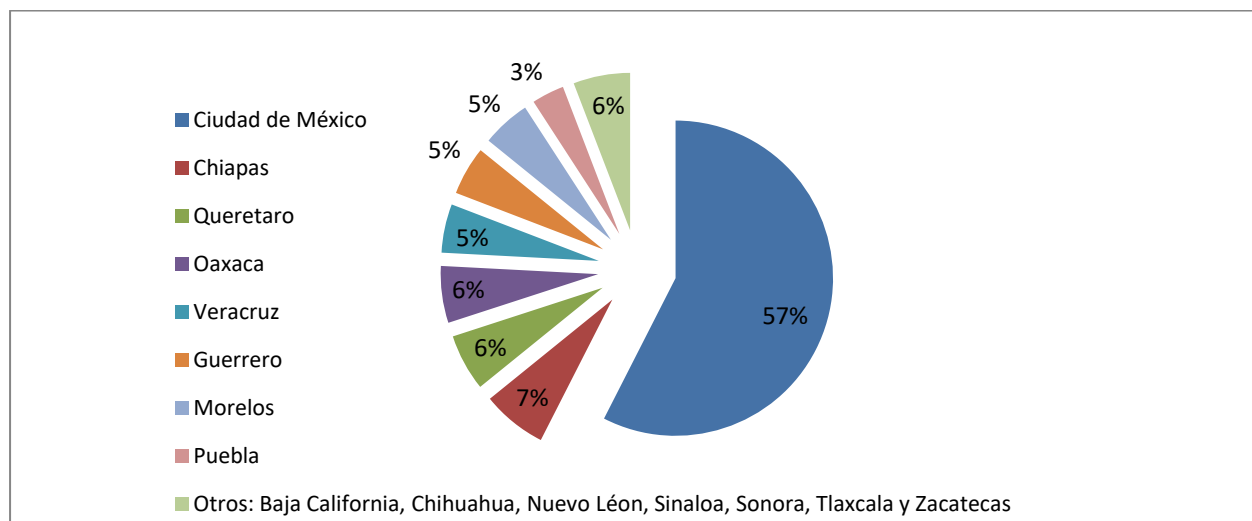


Figura 2. Lugar de procedencia de 120 pacientes con craneosinostosis.



La edad de los pacientes en el momento de la primera evaluación tuvo una variación de unos días de vida extrauterina hasta los 13 años, siendo la mediana de siete meses; sólo 16 pacientes (13.3%) tuvieron ≤ 3 meses. Los motivos de envío más frecuentes fueron: tratamiento especializado (52.5%) y complementación diagnóstica (40.8%).

La mediana de edad materna al momento de la gestación fue de 27 años y de 28 años de los padres. El 13% de las madres tenía 35 años o más y el 10% de los padres tenía > 40 años; hubo ocho madres y seis padres menores de 18 años

Como también se observa en la Tabla 3, la mayoría (77.5%) tuvo craneosinostosis simple y solo hubo 27 casos (22.5%) con craneosinostosis compuesta. El 51.6% tuvo alteración en el desarrollo psicomotor con mayor frecuencia en los pacientes con craneosinostosis compuesta. El estado nutricional fue adecuado en el 65.8% y el 26.6% tenía desnutrición, encontrando una proporción mayor de desnutrición en el grupo de pacientes con craneosinostosis compuesta. Se observó un paciente con obesidad y seis con sobrepeso (Tabla 3). El 56.6% tenía craneosinostosis no sindrómica

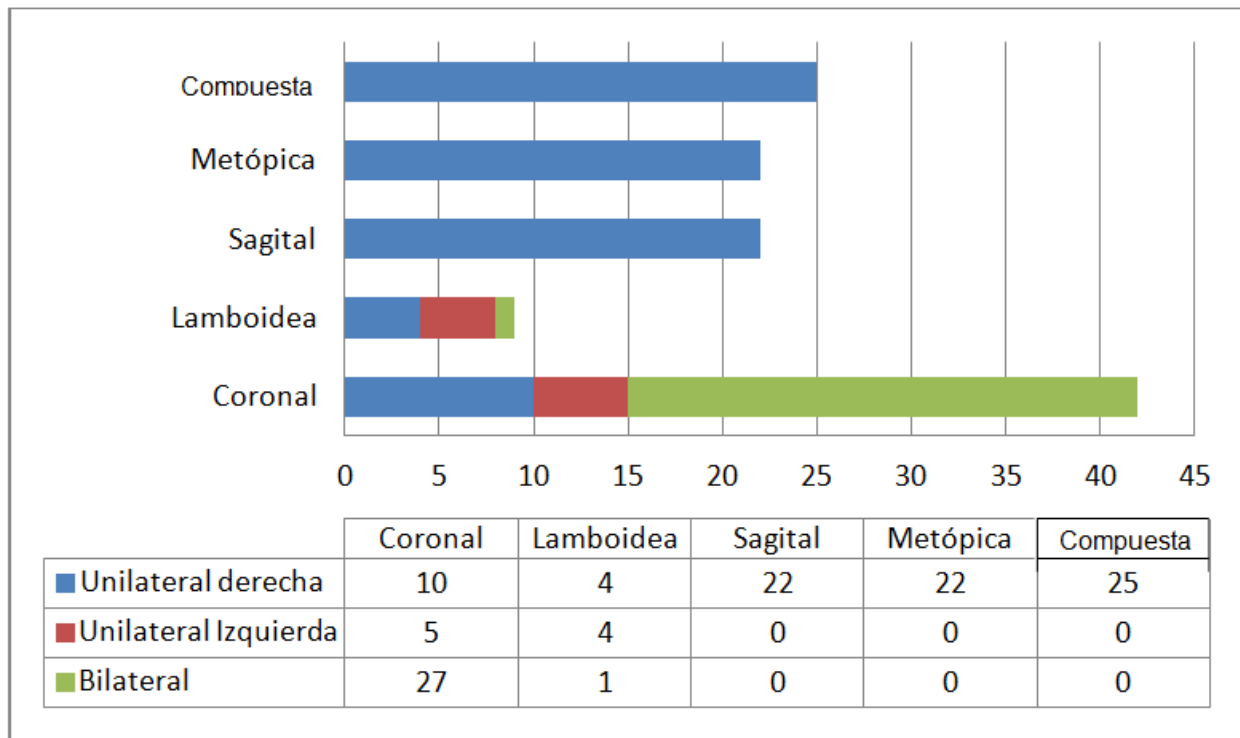
Tabla 3. Características generales de 120 pacientes con craneosinostosis.

		Simple N = 93		Compuesta N = 27		Total N = 120	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexo	Masculino	61	65.5	15	55.5	76	63.3
	Femenino	32	34.5	12	44.5	44	36.6
Tipo de craneosinostosis	No sindrómica	54	59.1	14	51.8	68	56.6
	Sindrómica	39	40.9	13	48.2	52	43.3
Edad en la primera evaluación	Recién nacido	3	3.2	1	3.7	4	3.3
	Lactante	81	87.3	22	81.4	103	85.8
	Preescolar	5	5.3	3	11.1	8	6.6
	Escolar	3	3.2	0	0	3	2.5
	Adolescente	1	1.0	1	3.7	2	1.6
Motivo de envío	Tratamiento especializado	49	52.6	14	51.8	63	52.5
	Proceso diagnóstico	36	38.7	13	48.2	49	40.8
	Historia familiar de casos similares	5	5.3	0	0	5	4.1
	Realizar auxiliares diagnósticos	2	2.1	0	0	2	1.6
	Datos de hipertensión intracraneana	1	1	0	0	1	0.8
Estado nutricional	Normal	66	71	13	48.1	79	65.8
	Desnutrición*	20	21.5	12	44.4	32	26.6
	Sobrepeso	5	5.3	1	3.7	6	5
	Obesidad	1	1	0	0	1	0.8
	Sin información	1	1	1	3.7	2	1.6
Desarrollo	Normal	47	50.5	11	40.7	58	48.3
Psicomotor	Retraso psicomotor	46	49.4	16	59.2	62	51.6
Evaluación por genética		56	60.2	19	70.3	75	62.5
Hipertensión intracereana		5	5.3	2	7.4	7	5.8
Tratamiento	Quirúrgico	84	90.3	23	85.1	107	89.1
	Ninguno	9	9.6	4	14.8	13	10.8

En 107 (89.1%) se efectuó una intervención quirúrgica programada y en siete fue necesaria una intervención expedita por presentar hipertensión intracraneana a pesar que la mayoría sólo tuvo comprometida una sola sutura. En trece no estuvo indicado el procedimiento quirúrgico (Tabla 3).

Como se observa en la Figura 3, la principal sutura afectada fue la coronal, seguida de la sagital y la metópica. El 20.8% tuvo craneosinostosis compuesta y la combinación más común fue lambdoidea/coronal en 6 pacientes; sin embargo, predominó la afección en una sola sutura (76%).

Figura 3. Suturas afectadas en 120 pacientes con craneosinostosis



De los 75 pacientes que fueron evaluados por el servicio de Genética, se pudo documentar que 12 correspondieron a casos familiares y el resto fueron casos nuevos. Los casos síndrómicos establecidos en 52 pacientes tuvieron problemas en su desarrollo psicomotor identificados al momento de su evaluación por el servicio de psicología genética y más de la mitad de los evaluados por genética (64%) fueron menores de un año. La mediana de edad materna al momento de la concepción fue de 27 años (mínimo, 14; máximo, 41 años) y la del padre de 30 (mínimo, 16; máximo, 53 años).

El tipo más común de craneosinostosis observada en los casos sindrómicos fue la simple y en orden de frecuencia, las suturas afectadas fueron: coronal seguida de la

metópica y la sagital (Tabla 4). La combinación más común del tipo complejo de casos en orden decreciente fue la sagital/metópica (3), coronal/metópica (2), coronal/lambdoidea (3), sagital/coronal (1), sagital/metópica/coronal (2), sagital/coronal/lambdoidea (1).

Sólo se obtuvo la confirmación molecular en un caso con displasia craneofrontonasal y una mutación en el gen *FBN1*.

Tabla 4. Evaluación clínica por genética médica de 75 pacientes con craneosinostosis

	No sindrómica n= 23		Sindrómica n=52	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<u>Simple</u>	17		40	
Coronal unilateral				
• Derecha	2	8.6	3	5.7
• Izquierda	1	4.3	2	3.8
Coronal bilateral	1	4.3	23	44.2
Sagital	7	30.4	2	3.8
Metópica	5	21.7	8	15.3
Lambdoidea unilateral				
• Derecha	1	4.3	0	0
• Izquierda	0	0	1	1.9
Lambdoidea bilateral	0	0	1	1.9
<u>Compuesta</u>	6		12	
• Sagital/Metópica	0	0	3	5.7
• Sagital/Coronal	1	4.3	1	1.9
• Metópica/Coronal	1	4.3	2	3.8
• Lambdoidea/Coronal	3	13.0	3	5.7
• Sagital/metópica/coronal	1	4.3	2	3.8
• Sagital/metópica/lambdoi-dea	0	0	1	1.9

Finalmente, en la Tabla 5 se desglosa el tipo de síndrome de 36 de los 52 pacientes que hasta el momento de la realización del presente estudio se habían confirmado; 16 pacientes aún se encontraban en estudio.

Tabla 5. Tipo y frecuencia de síndromes en 52 casos de craneosinostosis.

	Frecuencia	Porcentaje
Síndrome de Crouzon	6	11.5%
Síndrome de Apert	5	9.61%
Displasia craneofrontonasal	5	9.61%
Síndrome de Saethre Chotzen	4	7.69%
Síndrome de Muenke	4	7.69%
Síndrome de Greig	2	3.84%
Síndrome de Opitz	2	3.84%
Síndrome de Pfeiffer	1	1.92%
Síndrome de Jackson Weiss	1	1.92%
Anadisplasia metafisiaria	1	1.92%
Disinostosis craneofacial	1	1.92%
Displasia esquelética	1	1.92%
Hipertelorismo de Teebbi	1	1.92%
Síndrome de delección 9P	1	1.92%
Síndrome Richieri Costa	1	1.92%
En estudio	16	30.7%

DISCUSIÓN

La craneosinostosis es un padecimiento craneofacial congénito muy frecuente. Su incidencia se estima en 3.1 a 7.2 por 10,000 nacimientos (1:1,390-1:2,500 recién nacidos) dependiendo del país con que se compare y de los años que abarca el estudio. ^(33, 34,35, 36) En México no hay información sobre la frecuencia de craneosinostosis en recién nacidos.

La literatura internacional actualmente refiere un cambio epidemiológico donde la etiología no está bien descrita, pero se sospecha de un mayor índice de identificación que puede resultar en la variación de acuerdo al país.

Los centros especializados han reportado de 28.5 a 93 casos atendidos por neurocirugía al año; ^(17, 33) esta amplia variación puede ser porque se trata de estudios que difieren en el número de centros de atención participantes. El número obtenido de casos en nuestro estudio fue de 24 por año. Es posible que esta frecuencia sea similar al estudio de Bessenyei con 28 pacientes por año donde la mayoría (88%) de todos los pacientes con craneosinostosis no eran sindrómicos y la sutura sagital fue la más común, seguido por el coronal, metópica y lambdoidea (Bessenyei et al; 2015).

En comparación con estudios publicados en México sobre craneosinostosis, en el presente se incluyeron los pacientes atendidos por dos servicios (Genética y Neurocirugía, en otros solo han sido de pacientes operados por Neurocirugía. ^(3,20,37,38)

En cuanto al número de pacientes incluidos (n=120), como se observa en la Tabla 6, es mayor a lo informado en el Hospital General de México en 2007 (n=22) ^(37,38) pero menor (n=138) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM) en el 2018 y del Centro Médico Nacional La Raza (n=196)

Tabla 6. Series de pacientes con craneosinostosis en México.

Craneosinostosis no sindrómica	CMN** Siglo XXI IMSS (5 años) (n=120)	HIMFG* (5 años) (n=138)	HGP/MF No. 31 IMSS (5 años) (n=25)	CMN** La Raza IMSS (7 años) (n=196)
Escafocefalia (sagital)	30.4%	30%	37.5%	35.71%

Trigonocefalia (metópica)	21.7%	12%	16.6%	20.91%
Plagiocefalia (coronal)	17.3%	47%	37.5%	24.48%
Braquicefalia (lamboidea)	4.3%	7%	8.3%	7.65%
Compleja	26%	-	-	-
Craneosinostosis sindrómica	n=52 (43%)	n=28 (20.2%)	-	-
Crouzon	11.53%	13.76%	-	-
Apert	9.61%	20%	-	-
Pfeiffer	1.92%	4.4%	-	-
Saethre–Chotzen	7.69%	2.2%		

*HIMFG = Hospital Infantil de México Federico Gómez, SSA. **CMN= Centro Médico Nacional La Raza (IMSS).

Por otro lado, es de mencionar que este estudio es el primero en informar sobre la proporción que ocupan los casos con craneosinostosis (2.1%) del total de los pacientes atendidos por un servicio de Genética en un año, por lo que no fue posible comparar estos resultados con los de otras instituciones de salud pediátrica. No se encontró bibliografía sobre el porcentaje de casos con craneosinostosis en el total de pacientes atendidos en otras clínicas de anomalías craneofaciales a nivel internacional.

La craneosinostosis es un padecimiento complejo que puede impedir un desarrollo psicomotor normal, dejar secuelas auditivas y visuales o en algunos casos poner en peligro la vida. ^(39,40,41,42, 43) Muchas de las entidades con craneosinostosis se asocian a trastornos en el desarrollo psicomotor, pero su presencia y su grado son variables. Tal es el caso de los síndromes encontrados en este trabajo, Crouzon, Apert, displasia craniofrontonasal, Saethere Chotzen, Muenke, Greig, Opitz, Pfeiffer, hipertelorismo de Teebi, Richieri Costa y síndrome de delección 9p, en los cuales el retraso en el neurodesarrollo es variable en cada uno de ellos.

Un estudio realizado en México por Moreno-Villagomez et al; 2014 sobre la evaluación neuropsicológica con la prueba de Battelle, encontró que los niños con craneosinostosis presentaron puntuaciones significativamente más bajas que los niños clínicamente sanos. Nuestro trabajo mostró que al menos la mitad de la muestra tuvo desarrollo

psicomotor normal, pero todos los pacientes con craneosinostosis sindrómica tuvieron afección en algún área del desarrollo psicomotor, lo que pudiese apoyar la hipótesis propuesta sobre la existencia de factores genéticos inherentes al desarrollo del tejido nervioso que pudieran ser responsables del rezago, y no solo la compresión mecánica extrínseca.⁽²⁰⁾ Para conocer más sobre la repercusión de esta anomalía en el desarrollo cerebral y sus mecanismos, es necesario realizar estudios prospectivos que evalúen las habilidades neuropsicológicas de los pacientes antes y después de someterse a cirugía, correlacionar la edad al tratamiento, las suturas afectadas y su etiología con la presencia de retraso en el desarrollo psicomotor y desórdenes del desarrollo intelectual para su envío oportuno a rehabilitación.

Otro hallazgo en el presente estudio es el análisis del estado de nutrición; en estudios previos no se encontró información que describa el estado nutricional de pacientes con craneosinostosis. En la serie de nuestros pacientes, se observó desnutrición en el 27% del total de casos, y en 44% del grupo de pacientes con craneosinostosis sindrómica. El retardo en el crecimiento como característica de los síndromes de Apert, craniofrontonasal, Saethere Chotzen y Teebi haya influido, sin embargo en el caso de síndrome de Apert la desaceleración lineal del crecimiento se menciona sola durante la infancia y la talla baja como característica clínica en la displasia craniofontonasal, Saethere Chotzen y Teebi⁽⁴⁴⁾ por lo que la desnutrición en nuestros pacientes sindrómicas sugiere causas multifactoriales.

Dado que los modelos de herencia varían desde el autosómico dominante hasta el cromosómico, el asesoramiento genético a las familias resulta de suma importancia para la planeación de la vida reproductiva. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que muestra una panorámica sobre la participación de expertos en Genética en la atención de los pacientes con craneosinostosis y también es el primero que pone en evidencia la necesidad de sensibilizar a otras las especialidades pediátricas para que, en lo sucesivo, envíen a estudio a todas las familias con un afectado, dada la utilidad para determinar la existencia de un patrón de hallazgos no visibles que pudiesen justificar la búsqueda de otros familiares con el mismo padecimiento. Se ha

comprobado que la craneosinostosis aislada tiene una causa monogénica en 13% cuando se trata de sinostosis coronal, 15% en la compleja y 60% en la bicoronal, lo cual amerita un asesoramiento genético donde el riesgo de recurrencia debe sustentarse en el modelo de herencia del gen afectado. ⁽²⁸⁾

Existe la hipótesis de que, a mayor edad parental, mayor riesgo para anomalías congénitas. Se asume que esto sucede porque aumenta la frecuencia de mutaciones y anomalías cromosómicas en los gametos conforme aumenta la edad. La literatura ha informado que existe un aumento del riesgo para craneosinostosis asociado con una edad parental avanzada, pero las comparaciones se dificultan debido a que el riesgo se analiza según la sutura involucrada en las craneosinostosis simples y por otro lado el riesgo para las compuestas. ⁽²⁴⁾ La mediana de edad observada al momento de la gestación para ambos progenitores (27 años) siendo menor a la edad de riesgo y solo el 13% de las madres tenía 35 años o más y el 10% de los padres tenía > 40 años.

Para mejorar el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, el Hospital de Pediatría formó una Clínica de anomalías craneofaciales que facilita la captación de pacientes a pesar de que las especialidades de primer contacto sean heterogéneas (pediatría, genética, cirugía maxilofacial, cirugía estética y reconstructiva, terapia física y rehabilitación y foniatría entre otros) con apego a las recomendaciones publicadas para la atención de los casos con craneosinostosis en 2015 incluyen más de cinco especialidades pediátricas ⁽²³⁾.

Con respecto a la atención para el tratamiento oportuno, la literatura indica que lo ideal es realizar la cirugía entre los 9 y 12 meses de edad, para un mejor pronóstico neurológico. ⁽¹³⁾ Se ha propuesto que la primera evaluación sea entre los 3 y 6 meses para aumentar la oportunidad de tratamientos alternativos modernos como los endoscópicos ^(43,45) La cuarta parte de nuestros pacientes fueron vistos después de los 12 meses, por lo que es importante sensibilizar a los médicos de los hospitales de origen sobre la necesidad de enviarlos antes de los 9 meses, siendo 21 pacientes los que se pudieron beneficiar en recibir un tratamiento oportuno.

Del total de pacientes evaluados por el servicio de Genética, dieciséis pacientes se encontraban en estudio al momento de la revisión. Las causas más frecuentes de la falla en la clasificación de las craneosinostosis sindrómicas es la sobreposición de las anomalías morfológicas entre dos o más síndromes monogénicos o cromosómicos en etiología. Se sabe que el diagnóstico clínico y el asesoramiento genético de estos padecimientos no es sencillo sin una prueba diagnóstica de citogenética molecular o secuenciación de los genes asociados con los diferentes padecimientos⁽³¹⁾, por lo que el contar con estudios moleculares para diagnóstico de certeza es una necesidad. Un hecho relevante es que esta posibilidad existe en el mercado. Desgraciadamente el costo de las pruebas es elevado, por lo que sería conveniente que el Instituto contara con un laboratorio central de pruebas especiales para brindar a los derechohabientes la oportunidad de un diagnóstico de certeza a nivel asistencial.

Además, en algunos casos sindrómicos ocurre el fenómeno de falta de penetrancia, donde los progenitores pueden tener la mutación y no manifestar el padecimiento. Por lo tanto, los estudios moleculares se vuelven una necesidad para los todos los casos que ameritan asesoramiento genético.^(21,29,31)

Se encontraron 23 casos con aparente craneosinostosis no sindrómica. Con los avances en las técnicas de secuenciación masiva se han descubierto nuevos genes como *P250R* y *FGFR3* causales con modelo de herencia mendeliana en la etiología de la craneosinostosis simple^(22,27,30,34) y esta situación puede pasar desapercibida sin un estudio molecular en busca de mutaciones asociadas siendo estos 23 pacientes quienes requerían de estas pruebas para asegurar su etiología multifactorial.

Para conocer mejor la frecuencia de pacientes afectados por una craneosinostosis y tomando en cuenta que el IMSS es la institución que con mayor cobertura asistencial en México, es importante contar con estudios de preferencia prospectivos en cada hospitales que tenga un departamento clínico de genética y neurocirugía.

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones; de las fortalezas podemos señalar que se obtuvo una muestra representativa de los casos de craneosinostosis por la

cooperación de las especialidades de neurocirugía pediátrica y genética médica, que servirá como base para próximos estudios.

Mientras que las limitaciones son que se excluyeron a 26 pacientes por falta de información sugerimos mejorar el registro de la información tomando como base el carnet para los datos generales y específicos en el expediente clínico.

Además al ser un estudio retrospectivo al momento de la revisión 16 pacientes se encontraban en estudio por lo que proponemos considerar estudios prospectivos que incluyan evolución nutricional y del desarrollo psicomotor.

Sugerimos que todos los pacientes deben someterse al mismo escrutinio y recomendamos la evaluación genética para niños con craneosinostosis con la finalidad de determinar si hay un patrón de hallazgos genéticos aún no identificados en esta población.

CONCLUSIONES

1. En los pacientes con craneosinostosis la sutura más afectada fue la coronal y en los pacientes no sindrómicos fue la sagital.
2. El síndrome clínico más identificado fue el Crouzon
3. Se identificaron alteraciones en neurodesarrollo y desnutrición de causa multifactorial

BIBLIOGRAFÍA

1. Muenke M, Kress W, Collman H, Solomon B. Craniosynostoses Molecular Genetics, Principles of Diagnosis, and Treatment. 19th ed. Switzerland: Karger; 2011.
2. Katzen J, McCarthy J. Syndromes Involving Craniosynostosis and Midface Hypoplasia. Otolaryngologic Clinics of North America. 2000; 33: p. 1257-1284.
3. Chico Ponce de Leon F. Craneoestenosis. I. Bases biológicas y análisis de las craneoestenosis no sindrómicas. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011; 68(5).
4. Canfield M, Honein M, Yuskiv N, Xing J, Mai C. National estimates and race/ethnicspecific variation of selected birth defect in the United States 1999 a 2001. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006; 76(11).
5. Diario Oficial de la federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002 Para la prevención y control de los defectos al nacimiento; 2002.
6. Del Castillo-Ruiz V, Uranga-Hernandez R, Zafra- Rosa G. Genética clínica Mexico: Manual Moderno; 2012.
7. Greenwood J, Flodman P, Osann K, Boyadjiev S, Kimonis V. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. Genet Med. 2014; 16(4).
8. Sorolla J. Anomalías craneofaciales. Rev.Med. Clin. Condes. 2010; 21(1).
9. Fujimoto T, Imai K, Matsumoto H, Sakamoto H, Nakano T. Tracheobronchial Anomalies in Syndromic Craniosynostosis With 3 Dimensional CT image and bronchoscopy. Journal of craniofacial surgery. 2011; 22(5).
10. Albright A, Pollack I, Adelson P. Principles and practice of pediatric neurosurgery. Second Edition ed. New York: Thieme; 2008.
11. Thompson D, Hayward R. Pediatric Neurosurgery Choux M, DiRocco C, Hockley A, Walker M, editors. London: Churchill Livingstone; 1999.
12. David L, Glazier S, Pyle J, Thompson J, Argenta L. Classification System for Saggital craniosynostosis. Journal of Craniofacial Surgery. 2009; 20(2).
13. Hamm A, Robin N. Newborn craniofacial malformations Orofacial Clefting and

- craniosynostosis. Clin Perinatol. 2015.
14. Stevenson RE, Sulik K, Buchanan K, Hall J, Barness E. Human Malformations and related anomalies. third edition ed. Oxford university; 2015.
 15. Thaller S, Bradley J, Garri J. Craniofacial Surgery New York. Informa Healthcare; 2008.
 16. Wang J, Nagy L, Demke J. Syndromic craniosynostosis. Facial Plast Surg Clin N Am. 2016; 24.
 17. Kweldam C, Van der Vlugt J, Van der Meulen J. The incidence of craniosynostosis in the Netherlands 1997-2007. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2011; 64.
 18. Hutson J, Lee H, Wray A, Lo P, Chong D, Holmes A, et al. Changing Epidemiology of Nonsyndromic craniosynostosis and revisiting the risk factors. The Journal of Craniofacial Surgery. 2012 September; 23(5).
 19. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. Neurosurg Pediatrics 4. 2009 July; 4.
 20. Moreno-Villagomez J, Yañez-Tellez G, Prieto-Corona B, Rodriguez-Agudelo Y, Garcia- Mendez A. Frecuencia de craneosinostosis simple en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional de la Raza 2010-2016. Arch Neurocién. 2017.
 21. Palafox D, Ogando-Rivas E, Herrera-Rodriguez D, Quetpo G. Malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. Rev Med Hosp Gen Mex. 2012; 75(1).
 22. Twigg S, Wilkie A. A Genetic- Pathophysiological Framework for craniosynostosis. The American Journal of Human Genetics. 2015 September; 97.
 23. CENETEC. Diagnostico, tratamiento y rehabilitación de craneosinostosis no sindrómica en los tres niveles de atención: Guía de Práctica Clínica. México: secretaria de Salud. 2015.
 24. Barik M, Bajpai M, Ranjan Das R, Shekhar P. Study of environmental and genetic factors in children with craniosynostosis: A case- control study. J Pediatr Neurosci. 2013 May-Aug; 8(2).

25. Rowensztein H, Berlin V, Scrigni A. Factores de riesgo asociados a craneosinostosis no sindrómica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2010 Enero-Febrero; 67.
26. Sanchez-Lara P, Carmichael S, Graham J, Lammer E, Shaw G, Ma C, et al. Fetal Constraint as a Potential Risk Factor For Craniosynostosis. American Journal of medical genetics. 2009 November.
27. Renier D, El-Ghouzzi V, Bonaventure J, Merrer M, Lajeunie E. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in nonsyndromic coronal synostosis: clinical spectrum, prevalence, and surgical outcome. J Neurosurg. 2000 April; 92.
28. Johnson D, Wikie A. Craniosynostosis. European Journal of Human Genetics. 2011; 19.
29. Cunningham M, Heike C. Evaluation of the infant with an abnormal skull shape. Current Opinion in Pediatrics. 2007.
30. Paumard-Hernandez B, Berges-Soria J, Barroso E, Rivera - Pedroza C, Pérez - Carrizosa V, Benito - Sanz S. Expanding the mutation spectrum in 182 Spanish probands with craniosynostosis: identification and characterization of novel TCF12 variants. Eur J Hum Genet. 2015 July; 23(7).
31. Kutkowska-Kaźmierczak A, Gos M, Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. J Appl Genetics. 2018 Feb.
32. Gabbett M. The oculoauriculovertebral spectrum. Refining the estimate of birth prevalence. J. Pediatr Genet. 2012 Jun; 1(2).
33. Besssenyei B, Nagy A, Szakszon K, Mokanski A, Balogh E, Ujfalusi A, et al. Clinical and Genetic Characteristics of craniosynostosis in Hungary. Am J Med Genet A. 2015; 167A(12).
34. Renier D, Le Merrer M, Arnaud E, Marchac D. Étiologie des craniosténoses.. Neurochirurgie. 2006; 52.
35. Singer S, Bower C, Southall P, Goldblatt J. Craniosynostosis in Western Australia, 1980 -1994: a population - based study. Am J Med Genet. 1999 Apr; 83(5).
36. Geografía INdEy. INEGI. [Online]. [cited 2019 Octubre 1. Available from:

<https://www.inegi.org.mx/temas/natalidad/>.

37. Davalos- Ruiz E, Haro-Acosta M, Soria-Rodriguez C, Lopez-Lopez L, Roman-Matus A. Manejo quirurgico de craneosinostosis en hospital de segundo nivel. Experiencia de 5 años. Rev Mex Neurociencia. 2018; 19(1).
38. Rodriguez P, Dena E, A H, Fuentes M, Basile R, Amezcua C. Craneosinostosis multisurural del tipo cráneo en trebol o Kleeblattschädel y otras craneosinostosis. Anales de Radiología México. 2007; 3.
39. Kirman C, Tran B, Sanger C, Railean S, Glazier S, David L. Difficulties of delayed treatment of craniosynostosis in a patient with Crouzon, increased intracranial pressure, and papilledema. J Craniofac Surg. 2011; 22.
40. Rajenderkumar D, Bamiou D, Sirimanna T. Audiological profile in Apert syndrome. Arch Dis Child. 2005 Jun; 90(6).
41. Balan P, Kushnerenko E, Sahlin P, Huottilainen M, Nääätänen R, Hukki J. Auditory ERPs reveal brain dysfunction in infants with plagiocephaly. J Craniofac Surg. 2002; 13.
42. Da Costa A, Anderson V, Savarirayan R, Wrennal J, Chong D, Holmes A, et al. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-sutre craniosynostosis during early infancy. Childs Nerv Syst. 2012; 28.
43. Kajdic N, Spazzapan P, Velnar T. Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment. Bosn J Basic Med Sci. 2017.
44. 1966-2019 Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man®. [Online]; 2019 [cited 2019 Septiembre 21. Available from: <http://omim.org>.
45. Puente-Espejel J, Rios-Lara R, Moreno-Alvarez M, Morel-Fuentes E. Craniosynostosis. A multidisciplinary approach base on medical, social and demographic factor in a developing country. Rev Med Hosp Gen Mex. 2016; 79(4).

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

Folio	001
Edad de la primera valoración en el hospital de pediatría	_____
Sexo	1. Masculino 2. Femenino
Edad de la madre	_____
Edad del padre	_____
Lugar de procedencia	_____
Unidad médica que envía	_____
Motivo de envío	1. Datos de hipertensión intracraneana 2. Historia familiar de casos similares 3. Realizar auxiliares diagnósticos 4. Proceso diagnóstico 5. Tratamiento especializado
Estado nutricional	1. Desnutrición 2. Normonutrición 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Desarrollo psicomotor	1. Retraso psicomotor 2. Rezago en el desarrollo 3. Normal
Datos de hipertensión intracraneana	1. Si 2. No
Tipo de craneosinostosis	1. No sindrómica 2. Sindrómica
Suturas craneales afectadas	1. Sagital 2. Coronal unilateral 3. Metópica 4. Lamboidea unilateral 5. Lamboidea bilateral 6. Coronal bilateral 7. Otras _____ compuestas _____
Auxiliares de diagnóstico	1. Si 2. No
Evaluación clínica de genética	1. Si 2. No
Diagnóstico clínico genético	1. Crouzon 2. Apert 3. Pfeiffer 4. Saethre-Chotzen 5. Jackson-Weiss 6. Carpenter 7. Antler – Bixler 8. Displasia craniofrontonasal 9. Kleeblattschäde 10. Otras _____
Estudio molecular	1 Si 2. No
Caso familiar	1. Si 2- No
Caso aislado	1. Si 2. No
Tipo de tratamiento	1 Quirúrgico 2. No quirúrgico