



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Departamento de Consulta Externa de Pediatría

TITULO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON
SINDROME DE KLIPPEL FEIL.
ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.**

Tesista:

Dra. Diana María Andrade Platas.

Residente de Pediatría.

Tutor:

Dra. Rosalía Garza Elizondo.

Departamento de Consulta Externa de Pediatría.

Asesor metodológico:

Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez.

Departamento de Metodología de la Investigación,

Departamento de Investigación en Epidemiología.

México D.F., Julio del 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan M. García Lara por su ayuda en la búsqueda e identificación de los estudios en medios electrónicos.

Al Centro de Información y Documentación del Instituto Nacional de Pediatría y a la Biblioteca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán por las facilidades otorgadas para la búsqueda de la bibliografía.

INDICE DE CONTENIDO

I. Carátula	1
II. Índice de Contenido	2
III. Resumen	3
IV. Antecedentes	4
V. Justificación y uso de los resultados	6
VI. Objetivos	8
VII. Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión	9
VIII. Estrategia de búsqueda para identificación de los estudios	10
IX. Método de la Revisión	11
X. Resultados	
a) Estudio longitudinal	13
b) Estudios transversales	16
c) Estudios retrospectivos	22
d) Reportes y series de casos	27
e) Revisiones de la literatura	34
XI. Calidad Metodológica	38
XII. Conclusiones de los autores	
a) Implicaciones para la práctica clínica	40
b) Implicaciones para la investigación	44
c) Implicaciones para la toma de decisiones políticas	45
d) Limitaciones de los estudios	46
XIII. Potencial conflicto de interés	48
XIV. Fuentes de financiamiento	48
XV. Agradecimientos	48
XVI. Bibliografía	49

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: El síndrome de Klippel Feil (SKF) se refiere a la fusión de cualquiera de las vértebras cervicales. Se ha propuesto que es resultante de una alteración en la morfogénesis, existiendo diversas teorías etiológicas que dan una serie de alteraciones clínicas. La triada clásica comprende al cuello corto, limitación de los movimientos del cuello e implantación baja del cabello. Hay también alteración en otros órganos y sistemas, como son el musculoesquelético, cardiovascular, genitourinario, neurológico y auditivo. Existen diversas clasificaciones del síndrome, y el diagnóstico está enfocado a determinar el tipo de fusión cervical así como de las alteraciones a otros órganos y sistemas.

OBJETIVO GENERAL: Describir las características clínicas de niños y adultos con síndrome de Klippel Feil.

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS: Se identificaron los estudios al aplicar la estrategia de búsqueda general para el Síndrome de Klippel Feil, Secuencia de Klippel Feil y Brevicollis. Incluyendo: Búsqueda electrónica en varias bases de datos (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, COCHRANE, LILACS, PubMed, OVID, y ARTEMISA), además de búsqueda en las listas referencia de artículos en donde se mencione al Síndrome de Klippel Feil. La búsqueda más reciente fue realizada en enero del 2006.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN: Debido al tipo de diseño de estudios de la literatura disponible y revisada sobre el SKF se realiza una revisión cuyos criterios o variables son definidos por los autores y elegidos por conveniencia, y son: Autores, Año de realización, Año de publicación, País, Diseño del estudio, Características de los pacientes, Etiología sugerida, Asociaciones principales, Procedimiento diagnóstico, Intervenciones, Tratamiento y Grado de evidencia.

RESULTADOS PRINCIPALES: Los años de búsqueda son desde 1967 hasta el 2004.

Los países en donde se realizan los trabajos en su mayoría son desarrollados y el diseño de estudio que predomina son las series de casos y los casos clínicos.

En la mayoría están mezclados hombres, mujeres así mismo niños y adultos. Solo en 1 serie de casos y 9 casos clínicos se refieren a niños únicamente.

La etiología que se sugiere es una alteración en la morfogénesis, con una alteración en la segmentación de las somitas y probablemente una alteración vascular. Se identifica en algunos artículos el rol que pueden tener los genes PAX 1 en el desarrollo de este síndrome.

Se han utilizado 6 clasificaciones y son las descritas por Feil en 1919, Gunderson en 1967, Hensinger y Maceren en 1982, Nagib en 1984, Guille en 1995 y Clarke en 1998.

Se describen alteración en sistema musculoesquelético (Sprengel, escoliosis, anormalidades costales, anormalidades en miembros torácicos, espina bífida), Cardiovasculares (disminución del flujo en arteria vertebral, estenosis aórtica, cardiopatías múltiples), Auditológicas (sordera conductiva y sensorineural), Genitourinarias (agenesia renal, ectopia renal, riñón en herradura), Neurológicas (malformación de Chiari I, quistes dermoides, sincinencia) y Otras.

ANTECEDENTES

Se denomina comúnmente al Síndrome Klippel Feil (SKF) como la fusión congénita de cualquiera de las vértebras cervicales. Este síndrome afecta a ambos sexos, de manera universal, sin existir preferencia de raza o distribución geográfica.ⁱ

La incidencia en la población no se ha calculado debido a que no existen protocolos de atención clínica o estudios de tamizaje en la población, sin embargo Thomsen refiere un cálculo aproximado de 1 caso de en 40,000 a 42,000 nacidos vivos. En diversas publicaciones se encuentra una variabilidad biológica con presentación mayor en mujeres, en relación 3:1.^{ii,iii}

Actualmente no existe consenso sobre la etiología del SKF. Se ha planteado que el SKF es resultante de una alteración en la morfogénesis. La heterogeneidad del perfil clínico en estos pacientes favorece la hipótesis clínica de que existe una alteración en la embriogénesis, y la falla en la segmentación de las somitas entre las semanas 3 a 8 de vida intrauterina. Se ha propuesto una secuencia de disrupción arterial como causa probable, Además de la relación de que existe en la expresión adecuada de los genes PAX. Sin embargo, la etiología no está bien establecida, y no se han encontrado factores predisponentes a presentar la enfermedad.^{iv, v, vi, vii, viii, ix, x, xi,}
xii

La presentación clínica se ha descrito con una triada llamada "clásica" que comprende la presencia de cuello corto, limitación de los movimientos de cuello e implantación baja de cabello. Sin embargo esta triada no es general a todos los pacientes. Se describe así mismo afección a otros órganos y sistemas, como son presencia de alteración en audición, en sistema genitourinario, musculoesquelético, vascular, cardíaco, y neurológico.^{xiii, xiv, xv, xvi}

Existen 6 clasificaciones para describir a los pacientes con SKF, sin embargo la creada por Feil en 1919 aún se encuentra vigente y es la más utilizada en la práctica clínica.^{xvii,xviii}

El diagnóstico se realiza al encontrar una sinostosis en alguna de las vértebras cervicales, mediante estudios de imagen como radiografía simple de vértebras cervicales, tomografía lineal, tomografía axial computada o resonancia magnética. Además es necesario para lograr su clasificación el completar el estudio de estas imágenes a columna completa. Al tener sospecha del diagnóstico debido a presencia de elementos de la triada clásica, es necesario además de verificar la sinostosis cervical realizar estudios de extensión para identificar las alteraciones en otros órganos y sistemas.^{xix,}

^{xx,xxi,xxii,xxiii}

El tratamiento depende de la afección que presente el paciente. En el caso de considerarse una articulación inestable o en la presencia de afección en el canal medular es necesario practicar una artrodesis. Se dan medidas de prevención y rehabilitación a los pacientes dependiendo la ubicación de la sinostosis y el tipo de SKF. ^{xviii}

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los sujetos en niños y adultos con Síndrome de Klippel Feil.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar la etiología del Síndrome de Klippel Feil.
 - a. Describir el patrón de herencia.
 - b. Describir las alteraciones de otros órganos.
2. Identificar las clasificaciones diagnósticas.
3. Identificar los tipos de tratamientos.
4. Identificar el pronóstico.

JUSTIFICACION Y USO DE LOS RESULTADOS

El Instituto Nacional de Pediatría busca en su misión realizar investigación con rigor metodológico para poder brindar una atención médica del más alto nivel de calidad y al ser un centro de referencia de tercer nivel de atención, tiene la necesidad de contar con el conocimiento acerca de los padecimientos que tiene poca incidencia en el país. Por ello mismo es necesario realizar una descripción del perfil clínico de los pacientes con SKF para poder brindar una atención integral y de calidad a los pacientes con este padecimiento.

El realizar una descripción del perfil clínico de los pacientes con SKF proporciona información sobre la distribución en cuanto a sexo, tipo de Klippel Feil y las alteraciones en otros órganos más frecuentes de la población que acude al Instituto Nacional de Pediatría.

La finalidad que persigue esta revisión es dar a conocer al médico las características físicas, radiológicas, etiológicas, tratamientos y estudios de seguimiento de los pacientes, así como de las alteraciones en otros órganos que se asocian, para que este las investigue intencionadamente en cada paciente, y se generen hipótesis que den pauta a realizar investigaciones prospectivas.

Actualmente podemos acceder a bases de datos en donde se obtiene la información deseada, y posteriormente realizar la búsqueda ya sea electrónica o manual del artículo deseado.

El presente estudio da pauta a la búsqueda de un método de tamizaje para el diagnóstico del SKF, mediante la realización de un estudio en donde se describa una muestra de los pacientes cautivos en el Instituto Nacional de Pediatría, describiendo sus características clínicas y compararlas con lo publicado previamente en la literatura. La finalidad radica en que practicando ciertos tipos de estudios de rutina en estos pacientes, tales como radiografías de cuello anteroposterior y lateral, podremos realizar un diagnóstico temprano de este Síndrome. También posteriormente se puede evaluar el impacto que tendría el realizar estudios de extensión en búsqueda de las alteraciones en otros órganos específicos, como son el ecocardiograma, electrocardiograma, ultrasonido abdominal, tomografía computada de cráneo y audiometría.

El permitir que un médico identifique a un paciente con SKF en una edad temprana, realice un estudio de tamizaje buscando las alteraciones asociadas a órganos oportunamente y la clasificación del tipo de SKF, así como el riesgo que tiene para sufrir lesión medular impactaría en el pronóstico del paciente, impactando además en la integración del mismo a la sociedad productiva y en la optimización de recursos en su atención médica.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los diseños de estudios identificados que incluían a pacientes con SKF.

La inclusión de los artículos de distinto diseño dificulta el análisis de los mismos, sin embargo es necesario realizar la inclusión debido a la ausencia de información disponible referente a SKF.

Tipos de participantes

Se incluyeron a todos los sujetos con SKF de distintos grupos de edad.

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron artículos con información clínica (audiológica, nefrológica, neurológica) y radiológica; estudios donde se realizaron intervenciones a los familiares de pacientes y estudios de escrutinio para conocer el patrón de herencia del SKF.

Se excluyeron a los artículos en donde el contenido difería de algún caso de SKF.

VIII. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron los estudios al aplicar la estrategia de búsqueda general para el Síndrome de Klippel Feil, Secuencia de Klippel Feil y Brevicollis. Esta estrategia incluye:

1. Búsqueda electrónica en varias bases de datos, como fue MEDLINE, EMBASE, CINAHL, COCHRANE LIBRARY, LILACS, PubMed, OVID, y ARTEMISA.
2. Búsqueda en lista de referencia de artículos referentes a Síndrome de Klippel Feil. La fecha de búsqueda más reciente fue realizada en enero del 2006.
3. El periodo de búsqueda fue de año 1960 al año 2005.
4. Palabras clave: Síndrome de Klippel Feil, Secuencia de Klippel Feil, Brevicollis.
5. Limitantes: Idiomas Inglés y Español. Búsqueda en revistas Indexadas y disponibles en medio electrónico o en bibliotecas en el Distrito Federal, México.

Existen distintos métodos por los cuales se realiza una revisión, entre las cuales tenemos la revisión por pares, las listas de evaluación de la calidad metodológica de los estudios, como son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados o STROBE que se aplica para estudios observacionales. En este estudio se realiza una revisión definida por los autores, en los cuales las variables puntos de interés fueron elegidos por conveniencia, citándose a continuación:

1. **Autores:** En este apartado se identifica al autor principal, remitiendo a la cita bibliográfica para conocer los nombres de los colaboradores del estudio.

2. **Año de Realización:** Se identifica el año en el que se inició el estudio, así como la duración total del mismo.
3. **Año de Publicación:** Se identifica el año en el que fue aceptada la publicación y la fecha en que fue publicada.
4. **País:** Se identifica el país en el que fue elaborado, así como al contexto de desarrollo al que pertenece.
5. **Diseño del estudio:** Se clasificaron en longitudinales, transversales, casos clínicos o series de casos y artículos de revisión.
6. **Características de los pacientes:** Se identifica el grupo de edad (niños 0 a 18 años y adultos 19 años o más), género y características sociodemográficas.
7. **Tamaño de la muestra:** Se identifica el número de pacientes estudiados
8. **Etiología sugerida:** Se identifica si se indica alguna característica relacionada con la etiología.
9. **Padecimientos asociados:** Se identifican las malformaciones o afecciones a otros órganos descritas en el artículo, agrupando en:
 - Alteraciones Musculoesqueléticas: Deformidades en cuello, columna vertebral o extremidades.
 - Alteraciones Cardiovasculares: Alteración en la estructura cardíaca manifestado como defectos septales, valvulares, o cardiopatías complejas.
 - Alteraciones Auditológicas: Alteración en la audición, sordera sensorial, conductiva y mixta. Alteración en la formación de oídos externo, medio e interno.
 - Alteraciones Genitourinarias: Alteración en la formación, ubicación y funcionamiento de los riñones, uretéros, vejiga y genitales.
 - Alteraciones Neurológicas: Alteración en la formación de encéfalo, presencia de hidrocefalia, malformación Arnold Chiari, defectos en médula espinal.
10. **Diagnóstico:** Se identifica la o las clasificaciones utilizadas o una nueva clasificación.
11. **Pruebas diagnósticas:** Se identifica los estudios clínicos utilizados.
12. **Intervenciones:** Se identifica si en el estudio se realiza alguna intervención o maniobra.
13. **Tratamiento sugerido:** Se identifican los tratamientos propuestos.
14. **Grado de evidencia:** Se identifica el grado de evidencia de acuerdo al diseño de estudio, según la escala de Jovell.ⁱ
 - I Adecuada: Revisión sistemática con o sin meta-análisis.
 - II Adecuada: Ensayo clínico aleatorizado con muestra grande.

III Buena Regular: Ensayo clínico aleatorizado con muestra pequeña.

IV Buena Regular: Ensayo clínico sin aleatorización.

V Regular: Ensayo clínico no aleatorizado retrospectivo.

VI Regular: Estudio longitudinal.

VII Regular: Estudio de casos y controles.

VIII Pobre: Estudios transversales, series clínicas sin grupo control y casos clínicos, opinión de autoridades respetadas, comités de expertos.

IX Pobre: Experiencia clínica y anécdotas clínicas.

RESULTADOS:

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se dividieron los artículos en función del diseño del estudio: Estudios longitudinales, estudios transversales, reportes de caso y artículos de revisión.

a) Estudio Longitudinal (Cuadro 3)

Autor: El autor del artículo revisado es Theiss SM y cols. **Error! Bookmark not defined.**

Años de realización y duración del trabajo: Se realiza de 1995 a 1997, con seguimiento de pacientes durante 10 años (de 1985 a 1995).

Año de publicación de trabajo: Se publicó el trabajo en 1997.

País: Se realiza en Estados Unidos de Norteamérica.

Característica de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identifica a una población total de 32 pacientes con síndrome de Klippel Feil y escoliosis congénita. Se excluyen a los pacientes con mielodisplasia u otros síndromes congénitos. No se realiza diferenciación entre niños y adultos. En la distribución conforme a género se encuentran 22 mujeres y 10 hombres (Cuadro 1).

Cuadro 1: Distribución por edad y sexo de la población en el estudio longitudinal.				
	Mujeres	Hombres	Sexo Desconocido	Total
Total	22	10	0	32

Etiología sugerida: No se identifica algún comentario sobre la etiología.

Asociaciones más frecuentes: Se identifica en el grupo de pacientes estudiados las siguientes alteraciones en órganos y sistemas (Cuadro 2):

Cuadro 2: Alteraciones en órganos y sistemas asociados al SKF en la población del estudio longitudinal.	
Alteraciones musculoesqueléticas	Escoliosis, anomalías en la longitud de los miembros superiores.
Cardiovasculares	Cardiopatías no especificadas.
Audiológicas	No comentadas.
Genitourinarias	Alteraciones renales no especificadas.
Neurológicas	No comentadas.

Clasificación utilizada: No se identifica ninguna clasificación en el desarrollo del estudio.

Pruebas diagnósticas: Se identifica en el estudio la realización de un examen neurológico completo y secuencial, además de radiografías de columna cervical, torácica y lumbar también en forma secuencial.

Intervenciones: Se realiza un cuestionario que incluye preguntas relacionadas con la sintomatología neurológica y sintomatología relacionada con afección de la columna.

Tratamiento sugerido: No se identifica ninguno.

Grado de evidencia: Este artículo se clasifica como VII pobre en clasificación de Jovell.

Cuadro 3. Resumen de la Literatura del Estudio Longitudinal referente a Síndrome de Klippel Feil

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de Evidencia
Theiss S y cols. 1995 1997 USA Error! Bookmark not defined.	Longitudinal Observacional	Adultos y niños	32 pacientes SKF con escoliosis congénita, excluyendo mielodisplasia, u otros síndromes congénitos. 22 mujeres 10 hombres	-	Examen neurológico y radiografía posteroanterior y lateral de columna	-	-	-	Cirugía para evitar dolor e inestabilidad., en los pacientes con fusión adyacente a unión cervicotorácica, y en la estenosis congénita de canal medular.	VIII pobre

b) Estudios transversales (Cuadro 10)

Autores: Los autores de los artículos revisados son: McGaughran JM, Clarke R, Guille J y Gunderson C. Error! Bookmark not defined..Error! Bookmark not defined.

Años de realización y duración del trabajo: Se identifican un rango de año de realización del trabajo desde 1967 hasta el año 2003. La duración promedio de la realización del trabajo es de un año.

Años de publicación del trabajo: Se identifica el mismo rango de años de realización de trabajo que de publicación.

Países: Se identifica al Reino Unido, Australia y a los Estados Unidos de Norteamérica como lugares en donde se realizaron estos estudios, siendo todos estos países desarrollados.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identifica a un total de población de 262 pacientes. Las edades identificadas fueron mezcladas entre niños y adultos, a excepción de un artículo que estudia solamente adultos. No se identificó ningún artículo que trate solamente de pacientes pediátricos. En tres estudios no se realizó selección en cuanto a género, dando un total de 200 pacientes. En los dos restantes se encontraron 41 mujeres y 25 hombres, de un total de 66 pacientes (Cuadro 4).

Cuadro 4: Distribución por edad y sexo de la población de los estudios transversales.				
	Mujeres	Hombres	Sexo Desconocido	Total
Total	41	25	200	262

Etiología sugerida: En dos estudios se identifica que sugieren la etiología de la falla en la segmentación de las somitas durante la formación de la columna vertebral. En un estudio se tiene como objetivo el sugerir que los

genes PAX 1 están involucrados en la segmentación de las vértebras, y que la deficiencia del gen PAX 1 altera la segmentación de las somitas en la formación de la columna vertebral. En los estudios restantes no se identifica etiología.

Padecimientos asociados: Se identifica en el grupo de pacientes estudiados, las siguientes alteraciones en otros órganos y sistemas (Cuadro 5):

Cuadro 5: Alteraciones en órganos y sistemas asociados al SKF en la población de los estudios transversales.	
Alteraciones musculoesqueléticas	Defectos en extremidades, cuello corto, protrusión discal, osteofitos, siringomelia, disminución de la unión craneocervical y xifoescoliosis.
Cardiovasculares	Cardiopatías no especificadas.
Audiológicas	Sordera. En 79.5% del total de pacientes de un estudio tiene algún grado de pérdida de audición. De estos pacientes, presentan en un 42% sordera de tipo sensorineural. Los pacientes que presentaban SKF tipo I (clasificación de Feil) presentaban en mayor porcentaje (83%) pérdida de la audición.
Genitourinarias	Alteraciones renales no especificadas.
Neurológicas	No se identifica alguna descripción de alteraciones neurológicas.
Otras	Síndrome de Duane, MURCS

Clasificación utilizada: En el estudio de McGaughran se identifica la utilización la clasificación descrita por Feil en 1919, la cual se basa en la fusión de las vértebras cervicales con o sin involucro de vértebras lumbares y torácicas (Cuadro 6).

Cuadro 6: Clasificación de SKF según Feil (1919)	
TIPO	CARACTERISTICAS
Tipo I	Fusión masiva de las vértebras cervicales y las vértebras torácicas superiores formando bloques óseos.
Tipo II	Fusión de solo uno o dos interespacios de vértebras cervicales, incluyendo a hemivértebras y a las fusiones occipitoatlantoideas.
Tipo III	Fusión de vértebras cervicales asociadas con la fusión de vértebras torácicas inferiores o lumbares.

En el artículo de Gunderson, se identifica una clasificación que resulta del análisis de los sujetos con SKF, identificando el patrón de herencia y las características de la fusión cervical (Cuadro 7).

Cuadro 7: Clasificación de SKF según Gunderson (1967)		
TIPO	CARACTERISTICAS	PATRON DE HERENCIA
Fusión Familiar C2-3	Fusión de las cervicales C2-3.	Autosómico dominante.
Fusión C5-6	Fusión de las vértebras cervicales C5-6.	Autosómico recesivo.
Fusión Cervical Variable	Fusión de cualquier vértebra cervical, en uno o más interespacios.	Autosómico dominante.

En el artículo de Guille, se identifica una clasificación en base a la presencia de los bloques de vértebras cervicales fusionadas (Cuadro 8).

Cuadro 8: Clasificación de SKF según Guille (1995)	
TIPO	CARACTERISTICAS
Tipo I	Bloque simple de vértebras unidas, localizadas en la columna cervical, involucrando al menos 2 vértebras.
Tipo II	Dos bloques de vértebras, separadas por una vértebra aislada.
Tipo III	Dos unidades de bloques vertebrales

La clasificación identificada en el artículo de Clarke es la más reciente, en donde realiza un comentario sobre el tipo de fusión y el patrón de herencia, además de las asociaciones más frecuentes (Cuadro 9).

Cuadro 9: Clasificación de SKF según Clarke (1998).		
TIPO DE FUSIÓN	CARACTERISTICAS	PATRON DE HERENCIA
KF 1 Clase única con fusión de C1 (Occipital-C1, C1-C2).	Asociación con cuello muy corto, defectos cardíacos, urogenitales, craneofaciales, auditivas, oculares y en miembros. Correlación con Tipo I, II y III de Feil.	Autosómico recesivo.
KF 2 Fusión C2-3 dominante.	Asociación con defectos craneofaciales, auditivos, otorrinolaringológicos, esqueléticos y de miembros. Correlación con tipos I, II, III de Feil, y con patrón dominante C2-3 de Gunderson.	Autosómico dominante.
KF 3 Fusiones cervicales aisladas excepto C1-2	Asociación con defectos craneofaciales y dismorfias faciales. Correlación con el Tipo II de Feil y con el patrón C5-6 recesivo de Gunderson.	Autosómico recesivo o penetrancia reducida.
KF 4 Fusión de cervicales sin	Asociación con anomalías auditivas y oculares, con parálisis de músculo abductor y	Posiblemente Herencia ligada al X

patrón específico	defectos cardiacos (Referido como síndrome de Wildervanck)	
-------------------	--	--

Pruebas diagnósticas: Se identifican los métodos de evaluación las radiografías de columna cervical anteroposterior, lateral y proyecciones dinámicas. La resonancia magnética nuclear de columna cervical y el resto de la columna. Para conocer el grado de sordera del paciente se identifica la utilización de audiometría, y se identifica que se sugiere la realización de ecocardiograma y ultrasonido renal en búsqueda de anomalías en los sistemas cardiovascular y genitourinario. En un artículo se realiza un cariotipo, análisis cromosómico y extracción de DNA para conocer la afección de los genes PAX en los pacientes con SKF. El realizar la búsqueda de familiares que presenten el SKF es sugerido en todos los artículos, ya sea realizando solo estudios de imagen o con un análisis cromosómico.

Tratamiento sugerido: No se identifica ningún tratamiento.

Grado de evidencia: Este grupo de artículos revisados se clasifica como VIII pobre en la clasificación de Jovell.

Cuadro 10. Resumen de la Literatura de los estudios Transversales Observacionales referentes a Síndrome de Klippel Feil

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de Evidencia
McGaughran JM y cols. 2002 2003 Inglaterra Error! Bookmark not defined.	Transversal Observacional	Adultos y niños	63 pacientes	-	Análisis cromosómico y extracción DNA	-	-	Genes PAX responsables de la segmentación de vértebras, PAX 1 deficiencia altera la segmentación	-	VIII pobre
McGaughran JM y cols. 1998 1998 Inglaterra Error! Bookmark not defined.	Transversal Observacional Experimental	Adultos y niños	44 pacientes. 26 mujeres 18 hombres. 35 pérdida de audición (sensorineural en 15, mixta en 10) Tipo I 83% pérdida audición Tipo II 77% Tipo III 66%	FEIL 1919 T I: Fusión masiva de las vértebras cervicales y de las vértebras torácicas superiores T II: Fusión de solo uno o dos interespacios (hemivertebra, fusión occipitatlantoidea y otras anomalías) T III: fusión de vértebra cervical asociada con fusión torácica inferior o lumbar.	Audiometría	Cardíacas, renales, retraso en desarrollo, defectos en extremidades, Duane, Murcs.	Rx columna Ecocardiograma Ultrasonido renal	Falla en la segmentación de las somitas mesodérmicas.	-	VIII pobre
Clarke R y cols. 1997 1998 Australia Error!	Transversal Observacional	3 familias, Niños y adultos	12 sujetos	CLARKE 1998 KF1 Fusión C1, herencia recesiva KF2 Fusión C2C3 dominante. KF3 Fusiones cervicales aisladas excepto C1C2, recesivo KF4 Fusión de	Cultivo de fibroblastos para cariotipo,	Cuello corto, alteración cardíaca, urogenital, craneofacial, auditiva, extremidades, digital, ocular.	Búsqueda de patrón de herencia en familia, especial en los casos KF1, KF2 y KF4	Alteración en la segmentación de columna.	-	VIII pobre

Bookmark not defined.				vertebras cervicales ligada X.						
Guille J y cols. 1995 1995 USAError! Bookmark not defined.	Transversal Observacional	Adultos (26 a 57 años)	22 pacientes 7 hombres 15 mujeres	GUILLE 1995 TI Bloque simple de vertebras unidas, localizados en columna cervical, involucrando al menos a 2 vertebras. TII Dos bloques de vertebras separados por una vértebra aislada. TIII Dos unidades de bloques vertebrales.	Radiografías ap y laterad de cervicales, radiografías dinámicas cervicales. Resonancia magnética.	Protrusión discal 4, osteofitos 4, siringomelia 4, disminución de la unión craneovertebral 6.	Radiografías ap y laterad de cervicales, radiografías dinámicas cervicales. Resonancia magnética.	-	-	VIII pobre
Gunderson C y cols. 1967 1967 USAError! Bookmark not defined.	Transversal Observacional	(Adultos y niños)	121 sujetos	GUNDERSON 1967 Fusión Familiar C2-3: herencia autonómica dominante Fusión C5-C6: herencia autosómico recesivo Fusión Cervical Variable (fusión de cualquier vértebra cervical, en uno o más interespacios): herencia autosómica dominante	Radiografías ap y lateral de columna cervical, ap y lateral de cráneo, cariotipo.	Xifoescoliosis	Radiografías de columna cervical y cráneo.	-	-	VIII pobre

c) Análisis cualitativo de los estudios retrospectivos (Cuadro 14)

Autores: Los autores de los artículos revisados son Royal S, Thomsen M, Baba H y Nagib M.
Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

Años de realización y duración del trabajo: Se identifican un rango de años de realización del trabajo desde 1983 al 2001. El tiempo de realización promedio de los trabajos es de 2 años, siendo en un trabajo la duración aproximada de 6 años.

Años de publicación del trabajo: Se identifica el rango de publicación desde 1984 hasta el año del 2002.

Países: Se identifica a Estados Unidos de Norteamérica, Alemania y Japón como lugares en donde se realizaron estos estudios, siendo todos estos países desarrollados.

Características de los pacientes y tamaño de la muestra: Se identifica a un total de población de 215 pacientes. Las edades identificadas fueron mezcladas entre niños y adultos. No se identificó a ningún paciente que trate solamente de pacientes pediátricos. En todos los artículos se realiza selección en cuanto a género, dando resultado de 134 mujeres y 81 hombres (Cuadro 11).

Cuadro 11: Distribución por edad y sexo de la población en los estudios retrospectivos			
	Mujeres	Hombres	Total
Total	134	81	215

Etiología sugerida: En dos artículos se identifica la sugerencia de etiología como una falla en la segmentación de las somitas entre la tercera y octava semanas de gestación, en los artículos restantes no se identifica etiología.

Padecimientos asociados: Se identifica en el grupo de pacientes estudiados las siguientes alteraciones en otros órganos y sistemas (Cuadro 12):

Cuadro 12. Alteraciones en órganos y sistemas asociados al SKF en la población de los estudios retrospectivos	
Alteraciones musculoesqueléticas	Escoliosis, anomalía Sprengel, Deficiencias longitudinales en miembros torácicos, espina bífida, displasia odontoidea, asimilación del Atlas, impresión basilar, vértebras cervicales, cuello en ganso.
Cardiovasculares	Defectos intraventriculares.
Audiológicas	Perdida de la audición.
Genitourinarias	Agenesia renal y otras no especificadas.
Neurológicas	Malformación de Chiari tipo II, estenosis del canal medular, sincinecia o movimientos en espejo.
Otras	Síndrome de Wiedervanck, Síndrome de Noonan, Síndrome de Stilling Turck Duane, anomalías faciales.

Clasificación utilizada: Se identifica la utilización de las clasificaciones siguientes:

En los estudios de Thomsen, Baba y Nagib se utiliza la clasificación de Feil (Cuadro 6). Nagib en su estudio realiza una clasificación de acuerdo a la inestabilidad de la alteración cervical, por lo cual sugiere un tratamiento para cada tipo. En el estudio de Baba se menciona también esta clasificación (Cuadro 13)

Cuadro 13: Clasificación de SKF según Nagib (1984)	
TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Patrón de fusión inestable
II	Anomalías craneocervicales
III	Fusiones asociadas con estenosis espinal (arriba, abajo o sobre el nivel de fusión)

Pruebas diagnósticas: Se identifican en estos estudios como métodos de evaluación a las radiografías anteroposterior y lateral de columna cervical, así como dinámicas. En un estudio se recomienda la realización de radiografías de columna completa. Otros estudios de imagen son la Tomografía de columna cervical, Resonancia magnética de columna en búsqueda de neurosis y angiografía ante la presencia de sintomatología neurológica. Se comenta también la realización de Ultrasonido renal

ecocardiograma en búsqueda de anomalías en sistemas cardiovascular y genitourinario.

Tratamiento sugerido: Se identifica en dos artículos que el tratamiento depende de la clasificación de Nagib, sugiriendo que el tipo I debe evitar deportes de contacto y se realizaría cirugía con artrodesis en el caso de que desarrollan síntomas neurológicos o deformidad progresiva. En el tipo II se realizará cirugía con artrodesis si hay inestabilidad occipitocervical. En el tipo III se realizará laminoplastía para la espondilosis media y baja.

Cuadro 14. Resumen de la Literatura de los estudios Retrospectivos Observacionales referentes a Síndrome de Klippel Feil

Autores	Año Realización	Año Publicación	País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de Evidencia
Royal S y cols.	1996	2002	USA	Retrospectivo	Niños y adultos	23 pacientes 17 mujeres 6 hombres 6 neuroquisis 5 sincinesia 1 Chiari II	-	-	Malformación Chiari II	Resonancia magnética	-	-	VIII pobre
Error! Bookmark not defined.													
Thomsen M y cols.	2000	2000	Alemania	Retrospectivo	Adultos y niños (0.5 a 49 años)	57 Total 40 mujeres 17 hombres TI 23 TII 27 TIII 7	FEIL 1919 TI fusión masiva de las cervicales y de las vértebras torácicas superiores TII Fusión de solo uno o dos interespacios (hemivértebra, fusión occipitoatlantoidea y otras anomalidades) TIII fusión cervical asociada con fusión torácica inferior o lumbar	-	Escoliosis 40, Sprengel 15, Deficiencias longitudinales en miembros torácicos 5, Otras asociaciones 38.	Radiografía ap y lateral de columna cervical	Falla en segmentación de somitas en 3-8 semana gestación	-	VIII pobre
Error! Bookmark not defined.													
Thomsen M y cols.	1995	1997	Alemania	Retrospectivo Observacional	Niños y adultos	57 pacientes 17 hombres 40 mujeres TI 40% TII 47% TIII 13% 74% triada clásica KF	FEIL 1919	-	Escoliosis 70% Sprengel 26% Deficiencias en miembros tóraxicos S. Wildervanck 5% S. Noonan . S. S. T. Duane 4% Defecto cardiaco intraventricular 3.5% Renal (Agnesia renal, otros) 2%	Radiografías de columna. Ultrasonido renal. Ecocardiograma. Audiometría.	-	-	VIII pobre

<p>Baba H y cols.</p> <p>1994</p> <p>1995</p> <p>Japón Error! Bookmark not defined.</p>	<p>Retrospectivo</p> <p>Observacional</p>	<p>Niños y adultos</p> <p>(7 a 74 años)</p>	<p>57 pacientes</p> <p>31 hombres</p> <p>26 mujeres</p> <p>T1 5</p> <p>TII 48</p> <p>TIII 4</p>	<p>FEIL 1919</p> <p>NAGIB 1984</p> <p>T1 Patrón de fusión inestable</p> <p>T2 Anomalías craneocervicales</p> <p>T3 Fusiones asociadas con estenosis espinal (arriba, abajo o sobre el nivel de fusión)</p>	<p>Radiografías ap y lateral de cervicales.</p>	<p>Espina bífida 2,</p> <p>Cuello ganso 3,</p> <p>Sprengel 4,</p> <p>Displasia odontoidea 1,</p> <p>Asimilación del atlas 1,</p> <p>Hemivértebra 2,</p> <p>Impresión basilar 2,</p> <p>Vértebras cervicales 4,</p> <p>Escoliosis 4,</p> <p>Fusión C3-C4 23,</p> <p>Fusión C2-C3 12.</p>	-	<p>Falla de la segmentación de las somitas durante la 3ra a 8va semana de vida.</p>	<p>Tratamiento: artrodesis y descompresión</p> <p>T1 deben evitar los deportes de contacto y cirugía artrodesis si desarrollan síntomas neurológicos o deformidad progresiva.</p> <p>T2 cirugía artrodesis si hay inestabilidad occipitocervical.</p> <p>T3 laminoplastia para la espondilosis media y baja.</p>	VIII pobre
<p>Nagib M y cols.</p> <p>1983</p> <p>1984</p> <p>USA Error! Bookmark not defined.</p>	<p>Retrospectivo</p> <p>Observacional</p>	<p>Niños y adultos</p> <p>(Recién nacido a 50 años)</p>	<p>21 pacientes</p> <p>10 hombres</p> <p>11 mujeres</p>	<p>FEIL 1919</p> <p>NAGIB 1984</p>	<p>Radiografías ap y lateral de cuello</p> <p>Tac de cuello si presentó déficit neurológico.</p>	<p>Sprengel 8,</p> <p>Escoliosis 8,</p> <p>Anormalidades unión cráneo cervical 6,</p> <p>Anormalidades craneales 6,</p> <p>Estenosis espinal 2,</p> <p>Otras anomalidades esqueléticas 6,</p> <p>Faciales 6,</p> <p>Oculares 6,</p> <p>Otorrinolaringológicas 5,</p> <p>Genito-urinarias 4,</p> <p>Cardiovasculares 2,</p> <p>Sincinesia 2.</p>	-	-	<p>T1 evitar deportes de contacto y actividades que pongan a la columna y cordón espinal en riesgo. La fusión espinal cuando hay síntomas y deformidad progresiva.</p> <p>T2 Si hay déficit neurológico o cambios radiográficos considerar cirugía.</p> <p>T3 Si hay déficit neurológico se hace descompresión.</p>	VIII pobre

Edad desconocida			29	29
Total	45	36	36	117

Etiología sugerida: Las etiologías sugeridas son principalmente anomalías en la embriogénesis consideradas como alteraciones del mesodermo antes de la cuarta semana de gestación, en donde observamos una alteración en la migración secundaria mesodérmica en el tiempo en el que los discos vertebrales son formados. Otra etiología sugerida es una anomalía en la blastogénesis que afecta el desarrollo acrorenal, mandibulofacial, cervicotorácico y pulmonar, siendo afectada entre la 3ra y 4ta semana del desarrollo embrionario. Otras etiologías que se sugieren son la tensión en el tejido de la unión centromedular durante la formación de la flexura cervical, un defecto vascular (como son la persistencia de anastomosis carotídeas o vertebrobasilares en la etapa fetal; anomalía en la distribución de las arterias intersegmentarias "secuencia de disrupción de la arteria subclavia"; disrupción del flujo arterial durante la embriogénesis; disrupción del flujo en las arterias subclavias; alteración en flujo vascular embriológico). La reducción de la expresión de los genes PAX durante la condricación de la columna vertebral produciendo una segmentación anormal es otra etiología sugerida.

Asociaciones más frecuentes: Se identifica en el grupo de pacientes estudiados las siguientes alteraciones en otros órganos y sistemas (Cuadro 16):

Cuadro 16. Alteraciones en órganos y sistemas asociados al SKF en la población estudiada de los casos clínicos o series de casos.	
Alteraciones musculoesqueléticas	Espina bífida oculta, espondilosis cervical, fusión atlantooccipital, costillas cervicales, escoliosis, anomalía en la 3ra costilla, trapecios disminuidos de volumen.
Cardiovasculares	Disminución del flujo de la arteria vertebral contralateral al sitio de la anastomosis, síndrome de compresión torácica, disminución del flujo en miembros torácicos. Cardiopatías múltiples como comunicación interventricular, comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso, dextrocardia, drenaje anómalo de vasos pulmonares, atresia o estenosis aórtica o pulmonar, coartación aórtica.
Audiológicas	Pérdida auditiva variable, sordera mixta, sordera conductiva.
Genitourinarias	Agenesia Renal.
Neurológicas	Malformación de Chiari I, quiste dermoide en fosa posterior, hidrocefalia no

	comunicante, sincinecia o movimientos en espejo.
Otras	Anemia de Fanconi, hiperparatiroidismo, Síndrome de Poland, Síndrome de Moebius, MURCS, VACTERL, Disostosis acroacial de Nager, retraso mental, incompetencia velopalatina y celulitis marmorata.

Clasificación utilizada: Se identifican la utilización en todos los artículos de casos clínicos y series de casos la clasificación según Feil descrita en 1919 (cuadro 6). En el artículo de González Reimers presentan un caso en donde se le aplican las dos clasificaciones, tanto de Feil como de Hensinger y Maceren descrita en 1982 (Cuadro 17).

Cuadro 17. Clasificación de SKF según Hensinger y Maceren(1982)	
TIPO	CARACTERISTICAS
I	Fusión C2-C3 con occipitalización del atlas.
II	Fusión cervical extensa con occipitocervical normal
III	Dos segmentos fusionados con espacio sano entre ellos

Procedimiento diagnóstico sugerido: Se identifican en estos estudios como método de evaluación a la utilización de radiografías de columna cervical anteroposterior y lateral, así como de columna completa y comentando también la utilidad de la angioresonancia magnética nuclear de columna. Para la búsqueda de alteraciones a otros órganos y sistemas se sugiere utilizar tomografía computada de cráneo, ultrasonografía renal, electrocardiograma, ecocardiograma, electromiografía y audiometría.

Tratamiento sugerido: El tratamiento identificado es el realizar una descompresión en el caso de existir disminución del calibre de canal medular. En el caso de que exista un síndrome de compresión torácica se sugiere la descompresión de la apertura torácica para disminuir la sintomatología. Se identifica la recomendación en un artículo que se tenga medidas especiales prevención en cuanto a no exponerse a trauma de cráneo ni de cuello por una predisposición de daño neurológico. No se identifica en el resto de artículos algún tratamiento.

Grado de evidencia: Este grupo de artículos revisados se clasifica como VIII pobre en la clasificación de Jovell.

Cuadro 18. Resumen de la Literatura de los Reportes de Casos referentes a Síndrome de Klippel Feil

Autores	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de Evidencia
Paksoy Y y cols. 2002 2003 Turquía Error! Bookmark not defined.	Reporte de Caso	Adulto	Femenino 43 años	Feil 1919	-	Espina bífida oculta, espondilosis cervical, fusión atlantooccipital, disminución de flujo de arteria vertebral contralateral.	Angioresonancia	Falla en segmentación de 2 o más vertebrae cervicales. Persistencia de anastomosis carotídeas-vertebrobasilares de etapa fetal.	-	VIII pobre
MacGruhan JM. 200 2001 Australia Error! Bookmark not defined.	Reporte de Caso	Niño	Masculino 8 años Tipo II	Feil 1919	-	Perdida auditiva Anemia de Fanconi	Ultrasonido renal, Radiografía de cuello, tórax y lumbares, EKG.	-	-	VIII pobre
González-Reimers y cols. 2000 2001 España Error! Bookmark not defined.	Reporte de Caso	Osamenta	Sexo y edad desconocido Tipo I Klippel Feil, Tipo III de Hensinger y Maceren.	Feil 1919, Hensinger y Maceren	-	-	-	-	-	VIII pobre
Konstantinou D y cols. 2001 2003	Reporte de Caso	Adulto	Femenino 25 años Tipo I	Feil 1919	-	Sinkinesia, Escoliosis, Arnold Chiari I, Síndrome de compresión torácica, Costilla cervical	Radiografía de cuello, tórax y lumbares. Resonancia magnética, Electromiografía	-	Descompresión de la apertura torácica.	VIII pobre

Grecia Error! Bookmark not defined.										
Bhandari S y cols. 1993 1995 Inglaterra Error! Bookmark not defined.	Reporte de Caso	Adulto	Masculino 72 años	-	-	Agnesia renal, Anomalía en 3ra costilla, Hiperparatiroidismo.	Ultrasonido renal Radiografía de columna cervical, torácica, lumbar.	-	-	VIII pobre
David A y cols 1994 1995 Belgica Error! Bookmark not defined.	Reporte de caso	Niño	Masculino	-	-	MURCS, VACTERL, Disostosis acrofacial de Nager	Radiografía de columna completa, Ultrasonido renal.	Anomalía en blastogenesis, afectando el desarrollo acrórenal, mandibulofacial, cervicotorácico y pulmonar. Afectación en 3ra y 4ta semana del desarrollo embrionario	-	VIII pobre
Brill CB y cols. 1986 1987 USA Error! Bookmark not defined.	Reporte de caso	Niño	Sexo Desconocido 14 años	Feil 1919	Angiografía por sustracción digital (angioresonancia)	Retraso mental, disminución de flujo a mt derecho, incompetencia velopalatina,	Angioresonancia	Anomalía en la distribución de las arterias intersegmentarias (secuencia de disrupción de la arteria subclavia)	-	VIII pobre
Sharma MS y cols. 2000 2001 India	Reporte de caso	Niño	Masculino de 4 años	Feil 1919	-	Quiste dermoide en fosa posterior (9 casos reportados hasta 2001) Hidrocefalia no comunicante	Tac de cráneo	Tensión en el tejido de la unión centromedular durante la formación de la flexura cervical. Reducción de la expresión de los genes PAX durante la condricación	-	VIII pobre

								de la columna vertebral produciendo una segmentación anormal.		
González-Darder JM y cols. 2000 2002 España ²	Reporte de Caso	Adulto	Masculino de 34 años	Feil 1919	-	Hidrocefalia no comunicante	Tac de cráneo	-	-	VIII pobre
Aksoy FG y cols. 1999 2001 Turkia ³	Reporte de Caso	Niño	Masculino de 10 años	Feil 1919	-	Hidrocefalia no comunicante	Tac cráneo	-	-	VIII pobre
Fanzen D y cols. 2002 2003 Alemania ⁴	Reporte de Caso	Adulto	Femenino de 27 años	Feil 1919	-	Coartación aórtica	-	Disrupción del flujo de arteria durante la embriogenesis	-	VIII pobre
Farmer SF y cols. 1989 1990 Inglaterra ⁵	Reporte de Caso	Adulto	Masculino de 20 años	Feil 1919	Electromiografía	-	-	-	-	VIII pobre
Dubey SP y cols. 1993 1993 India ⁶	Reporte de caso	Niño	Masculino de 8 años	Feil 1919	Audiometría	Sordera conductiva (raro). Un tercio de SKF tienen sordera mixta o sensorineural.	-	Displasia del laberinto o raramente una alteración conductiva.	-	VIII pobre
Stewart EJ y cols. 1988 1989 Irlanda ⁷ Tubbs RS y	Reporte de caso	Niños y adultos	No especifica sexo ni edad 4 casos revisados	Feil 1919	Audiometría	Raramente se encuentra sordera conductiva o mixta.	-	Anormalidades en oído medio.	-	VIII pobre

cols. 2003 USA ⁸	Reporte de caso	Niño	Femenino de 5 años	Feil 1919	-	Chiari I Cutis marmorata telangiectasica congénita.	-	-	-	VIII pobre
Issaivanan M y cols. 2001 2002 India Error! Bookmark not defined.	Reporte de caso	Niño	Masculino de 1 mes	Feil 1919	-	Poland, Klippel Feil y Mobius	-	Disrupción en flujo de la arteria subclavia.	-	VIII pobre
Miyamoto RT y cols. 1983 USA ⁹	Reporte de caso	Niños y adultos	3 niños y 2 adultos, Sexo no específica.	Feil 1919	Audiometría	Trapecios disminuidos de volumen. Deformidad de oído en un tercio de pacientes, sin sordera.	-	-	-	VIII pobre
Erol M y cols. 2003 2004 Turquia Error! Bookmark not defined.	Reporte de caso	Niño	Femenino de 7 años	Feil 1919	-	Poland (aplasia unilateral de la pared torácica y anomalías ipsilaterales de la extremidad superior.	-	Alteración en flujo vascular embriológico.	-	VIII pobre
Smith BA y cols. 1991 1992 USA ¹⁰	Reporte de caso	Niño	14 años no específica sexo. Tipo II de Feil.	Feil 1919	-	Secuelas espontáneas y progresivas neurológicas. Predisposición a daño neurológico por trauma. Dificultad a la intubación.	-	-	Secuelas espontáneas y progresivas neurológicas. Predisposición a daño neurológico por trauma	VIII pobre
Van Kerchhoven y cols. 1989 1989 USA ¹¹	Serie de casos	Niños y adultos	24 pacientes en total, no específica sexo ni edad. 18 pacientes con asociaciones	Feil 1919	-	Urológicas, neurológicas, cardiopulmonares y deformidades en locomoción.	-	-	-	VIII pobre
Hinojosa M y cols.								Alteración en mesodermo		

2000 2001 Belgica ¹²	Reporte de caso	Adulto	Mujer 23 años	Feil 1919	-	Quiste dermoide en fosa posterior	-	antes de la cuarta semana de gestación.	-	VIII pobre
Morrison S y cols. 1967 1968 USA ¹³	Serie de casos	Niños	20 pacientes 5 hombres 15 mujeres Edades de recién nacido a 14 años	Feil 1919	-	Malformaciones cardiacas (Comunicación interventricular, interauricular, persistencia de conducto arterioso, dextrocardia, drenaje anormal de vasos pulmonares, atresia o estenosis aórtica o pulmonar)	-	Alteración en la migración secundaria mesodérmica en el tiempo en el que los discos vertebrales son formados.	-	VIII pobre
De Rubens-Figueroa J y cols. 2005 2005 México ¹⁴	Serie de casos	Niños	46 pacientes 22 hombres 24 mujeres Edades de recién nacido a 14 años	-	-	Hipoplasia renal (3) Estenosis pulmonar (1) CIA (1) Dextrocardia (2) CIV (3)	Radiografías de columna Ecocardiograma	-	-	VIII pobre

e) Análisis cualitativo de las revisiones de la literatura (Cuadro 20)

Autores: Los autores que se identifican son Herman M, Tracy MR, Hall D, Bownes JNB. Error! Bookmark not defined..Error! Bookmark not defined.,15,16

Años de realización: Se identifica el periodo de realización abarcando desde 1985 hasta el 2004.

País: Este estudio se realiza en Estados Unidos de Norteamérica, siendo este un país desarrollado.

Características de los pacientes: No hay especificación en la población que describen.

Etiología sugerida: En el artículo de Bownes se menciona la a la interrupción del flujo sanguíneo embrionario de las arterias subclavias (secuencia de disrupción de la arteria subclavia) como probable etiología del SKF. En el resto de los artículos no se identifica algún comentario sobre la etiología del SKF.

Asociaciones más frecuentes: Las asociaciones principales encontradas fueron (Cuadro 19):

Cuadro 19: Alteraciones en órganos y sistemas asociados al SKF en la población estudiada de los artículos de revisión.	
Alteraciones musculoesqueléticas	Escoliosis, Sprengel, costilla cervical, anomalías en costillas, vulnerabilidad en estabilidad de la columna cervical.
Cardiovasculares	Cardiopatías variadas, no especificadas
Audiológicas	Sordera.
Genitourinarias	Agenesia renal unilateral, ectopia renal, malrotación renal, riñón en herradura.
Neurológicas	Sincinecia

Clasificación diagnóstica utilizada: Se identifica la utilización de las clasificaciones siguientes: Tracy en su artículo comenta la clasificación de Feil

realizada en 1919 (Cuadro 6). Herman muestra en su artículo de revisión la clasificación de Hensinger y Maceren como la clasificación del SKF (Cuadro 17). En el resto de los artículos de revisión no se menciona a alguna clasificación clínica para el SKF.

Pruebas diagnósticas: Se identifican en los artículos de revisión los métodos de evaluación las radiografías anteroposterior y lateral de columna cervical, así como de extensión a columna completa, tomografía y resonancia de columna completa. Se sugiere la realización de ultrasonido renal, Urografía excretora, ecocardiograma y test audiológico como estudios de extensión para conocer alteraciones en otros órganos.

Tratamiento sugerido: El tratamiento comentado en el artículo de Hall se refiere a la inmovilización de la columna cervical sin mencionar el tipo o la característica del paciente que recibirá el tratamiento. Herman comenta en su artículo que si el paciente se encuentra sin alteración neurológica se dará tratamiento sintomático y en el caso de existir alteración neurológica se realizará fusión posterior cervical (fijación occipital).

Grado de evidencia: Este grupo de artículos revisados se clasifica como VIII pobre en la clasificación de Jovell.

Cuadro 20. Resumen de la Literatura de los artículos de revisión referentes a Síndrome de Klippel Feil

Autores Año Realización Año Publicación País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Número de pacientes estudiados	Clasificación Diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de Evidencia
Herman M y cols. 1997 1999 USA ¹⁵	Artículo de Revisión	Niños	-	HENSINGER Y MACEREN 1982 T I: Fusión C2-C3 con occipitalización de altílas. TII: Fusión cervical extensa con occipitocervical normal. T III Dos segmentos bloqueados con espacio sano entre ellos.	-	Escoliosis (50%) Deformidad Sprengel Alt. Auditivas Sincinesia Cardiopatía congénita. Alteración Renal (1/3) (Agenesia unilateral, Malrotación renal, Herradura, Ectópia).	Radiografías de columna dinámicas cervical, Radiografías columna torácica y lumbosacra, Ultrasonido renal, Test audiológico.	-	Sin alteración neurológica: Sintomático En alteración neurológica: fusión posterior cervical.	-
Tracy MR y cols. 2003 2004 USA Error! Bookmark not defined.	Artículo de Revisión	Desconoce	-	- FEIL 1919 T I: Fusión masiva de las vértebras cervicales y de las vértebras torácicas superiores T II: Fusión de solo uno o dos interespacios (hemivertebra, fusión occipitoatlantoidea y otras) T III: fusión de vértebra cervical asociada con fusión torácica inferior o lumbar.	-	Escoliosis 50%, Anormalidad en costilla 33%, Sordera 30%, Anormalidad genito urinaria 25-35%, Deformidad Sprengel 20-30%, Sinkinesia 15-20%, Costilla cervical 12.15%, Anomalia cardiovascular 4-29%.	Radiografías cuello, Resonancia Magnética Nuclear de columna, Urografía excretora, Valoración cardiológico.	-	Fijación occipital	-

Hall D y cols. 1997 1999 USA ¹⁶	Artículo de Revisión	Niños	-	-	-	Vulnerabilidad en estabilidad de la columna cervical.	-	-	Inmovilización de columna cervical.	-
Bowles JNB y cols. 1985 1986 USA Error! Bookmark not defined.	Artículo de Revisión	-	-	-	-	Escoliosis, Alteraciones Auditivas	-	Interrupción del flujo sanguíneo embrionario de las arterias subclavas. (Secuencia de disrupción de la arteria subclavia).	-	

CALIDAD METODOLÓGICA

Al realizar una revisión de la literatura encontramos que existen distintos diseños de estudios que en un momento dado nos encontramos con la necesidad de separar a los estudios de acuerdo a su diseño, encontramos que existen diferencias entre los mismos, dando mayor validez metodológica a los estudios longitudinales que a los transversales, los casos clínicos o a los estudios de revisión.

El tipo de diseño de los estudios de investigación hace que éstos tengan diferentes sesgos o errores sistemáticos que limiten su validez interna, permitiendo establecer una jerarquía y una clasificación de los artículos científicos. Aunque no se ha consensado a nivel internacional una única clasificación y distintos grupos desarrollan o publican escalas para evaluar la calidad metodológica de los estudios, sólo difieren unas de otras en función del puntaje asignado. La escala de Jovell realiza una clasificación en cuanto al tipo de diseño, y encontramos que la evidencia de los artículos revisados tienen un rango de VII y VIII pobre. De las escalas más conocidas para evaluar la calidad metodológica de la literatura científica, cuya unidad de análisis son los ensayos clínicos aleatorizados se identifican la lista CONSORT^{xvii} y la de Alejandro Jadad; la primera, por su exhaustividad es una referencia importante para el desarrollo y evaluación de ensayos clínicos aleatorizados; la de Jadad^{xviii} es muy recomendable porque es sencilla, rápida y la clasificación de la literatura en función del diseño del estudio tiene tres opciones.

El evaluar un conjunto de literatura en función a un objetivo de estudio específico, permite valorar las diferencias cualitativas y cuantitativas de su estructura metodológica y da oportunidad de indicar la validez (interna y externa) de cada uno de los estudio y entre el conjunto de estudios (heterogeneidad intra e interestudio). Cuando la heterogeneidad entre los estudios es muy pequeña, la toma de decisiones del profesional de la salud tendrá un nivel de incertidumbre menor y en teoría el paciente será beneficiado dentro de su proceso de atención clínica. El escenario mas difícil,

es cuando el conjunto de la literatura tiene una heterogeneidad muy grande y no facilita la toma de decisiones clínicas. La forma de evaluar la calidad metodológica de la literatura tiene a su vez una metodología, la cual subyace en la Revisión Sistemática.

Este documento no pretende ser una revisión sistemática, pero de ninguna manera es una revisión narrativa, la cual no tiene metodología alguna. Pretende ser un híbrido, ya que solo se ha realizado el análisis cualitativo de la literatura aplicando la metodología de la revisión sistemática. Aproximarnos a dicha metodología permite conocerla y dejar un espacio de motivación para explorar su uso y aplicación en la toma de decisiones clínicas.

XII. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

a) Implicaciones para la práctica clínica

El SKF ofrece varias implicaciones para la práctica clínica, divididas a continuación por sus aspectos clínicos.

En la atención clínica que se brinda a un paciente es necesario tomar en cuenta la frecuencia de algunas enfermedades para poder diagnosticarlas, sin embargo aún no sabemos la incidencia exacta del SKF en población abierta y en población hospitalaria. Es posible que en la población abierta se pueda dar un programa de tamizaje multicéntrico iniciando por la historia clínica y la exploración física para determinar una incidencia de la enfermedad, y así mismo extender estos estudios a los familiares de los pacientes afectados con el SKF.

En el análisis de la literatura no encontramos "certeza" en la etiología de la enfermedad, ni tampoco un consenso entre expertos clínicos. Se han elaborado trabajos en donde involucran la expresión de genes y estos se han extendido hacia los familiares de los pacientes con SKF en búsqueda del patrón de herencia, sin embargo no se ha consensuado esto último, dando como resultado varias clasificaciones en donde se pretende agrupar a los distintos patrones de herencia encontrados. En la práctica clínica es importante el estudio del paciente y la búsqueda de familiares afectados en primer y segundo grado, puesto que en el análisis de la literatura encontramos que es posible detectar afecciones en columna o en otros órganos de sujetos relacionados con el paciente con SKF, y así dar atención médica oportuna a los familiares afectados. Debido al patrón de herencia del SKF la importancia de realizar un árbol genealógico de la familia del paciente, realizar cariotipo y la búsqueda de los genes relacionados con la expresión de la enfermedad, así como el demostrar la alteración en los genes PAX 1.

El SKF agrupa a varias alteraciones en órganos, y tomando en cuenta que el diagnóstico se hace al encontrar una sinostosis en la columna cervical,

podemos encontrar diversas alteraciones en un paciente con SKF. Las alteraciones más frecuentes encontradas en la literatura están relacionadas íntimamente con la etiología de la enfermedad (una alteración en la segmentación de las somitas en la embriogénesis), por lo que es necesario la búsqueda de las alteraciones en otros órganos, puesto que la sinostosis que produce el SKF no es producto de un evento aislado. Al identificarse alteraciones musculoesqueléticas, neurológicas, cardiovasculares, auditivas y genitourinarias se debe hacer la búsqueda de estas mismas sistemáticamente. En cuanto a las alteraciones musculoesqueléticas, se identifica otras alteraciones en la columna, como hemivértebras y fusiones en la columna lumbar o torácica, además de la presencia de escoliosis y la anomalía Sprengel. La asimetría y el acortamiento en las extremidades, así como compresiones en nervios o vasos son otras alteraciones en los miembros superiores. La expresión clínica de la sincinesia como alteración neurológica, ha sido estudiada sin consensuar en su etiología, y esta relacionada con una alteración en la médula espinal, por lo tanto en la atención clínica es necesario buscar la integridad de la misma. En los niños no se encuentra referida en la presencia de dolor o parestesias, pero estos síntomas son bien identificados en la etapa adulta, por lo que se pueden tomar como signos de progresión de la enfermedad. Las alteraciones cardiovasculares tienen diversas expresiones, desde defectos cardíacos septales y valvulares, dextrocardia, drenaje anómalo de vasos y estenosis en vasos desde la aorta hasta vasos de menor calibre. Es necesario entonces realizar una exploración exhaustiva en el aparato cardiovascular para encontrar anomalías que puedan poner en riesgo la vida del paciente. Las alteraciones en aparato genitourinario también son encontradas, como agenesia renal, ectopia renal, riñón en herradura, y defectos en la formación de los uréteres. La sordera como afección auditiva es la anomalía que se reporta, aunque en este rubro encontramos distintos mecanismos por los cuales puede estar comprometida la audición, desde defectos en oído externo y medio, hasta alteraciones en la cóclea y en el nervio auditivo. El grado de sordera es variable y en ocasiones identificado tardíamente, por lo que en la práctica clínica la alta probabilidad de sordera es un aspecto que debe tomarse en cuenta.

Para realizar el diagnóstico del SKF es necesaria la realización de una exploración física completa, con interrogatorio adecuado en cuanto a sintomatología neurológica. Se debe interrogar además de la presencia de familiares afectados.

La realización de estudios de imagen nos permitirá clasificar al SKF de acuerdo a la sinostosis cervical presente. En este momento surge la interrogante de ¿Qué validez tienen las distintas clasificaciones del SKF?, ¿Cuál se considerará más útil en el contexto de pronóstico y/o tratamiento?. Los métodos diagnósticos de imagen que la mayoría de los artículos revisados sugieren son la toma de una radiografía simple anteroposterior y lateral de columna cervical, además de la extensión de radiografías a toda la columna. La utilización de proyecciones dinámicas de la columna cervical nos permite observar el diámetro del canal medular y la estabilidad de la articulación occipioatlantoidea, por lo cual se sugiere aplicar. Actualmente podemos contar con la Tomografía Axial Computada y la Resonancia magnética Nuclear de columna, las cuales nos permiten tener una mejor visualización de la anatomía del paciente, y permite realizar mediciones del canal medular, así como comprobar la integridad de la médula espinal, por lo cual es un recurso que se debe utilizar.

No se ha elaborado una guía de práctica clínica para la utilización de apoyos diagnósticos para la identificación de alguna alteración en otro órgano o sistema, por lo que es imperante la realización de un estudio que nos permita saber cuál será el mejor algoritmo a seguir en los pacientes con SKF.

Se identificó en los artículos revisados la realización de electrocardiograma y ecocardiograma para diagnosticar alteraciones en sistema cardiovascular, y en algunos estudios comentan la posibilidad de realizar angiografía buscando una alteración en la vascularidad de los vasos del cuello, de la columna y de los miembros superiores, sin embargo este estudio es costoso e implica un riesgo para el paciente. En la identificación de alteraciones en el sistema genitourinario se sugiere la realización de una

ultrasonografía renal y abdominal, siendo este estudio poco costoso, inocuo pero con la limitante de ser un estudio operador dependiente. No se identificó la realización de urografía excretora o cistouretrografía. En cuanto a la identificación de pérdida de audición en algunos estudios sugieren la realización de audiometría aun cuando no se advierta pérdida auditiva a la exploración inicial, y además esta repetirse cada determinado tiempo para diagnosticar una pérdida gradual auditiva.

En cuanto al tratamiento no existe un trabajo protocolizado sobre la atención de estos pacientes, ni el pronóstico de los pacientes con algún tipo de tratamiento, solo se encuentran resultados anecdóticos en casos clínicos. Dependiendo de los factores de riesgo que presentan los pacientes con SKF y de acuerdo al grado de afectación de la médula espinal y de la columna se realiza inmovilización de la columna cervical y fijación occipital como medidas de prevención de daño a la médula espinal, pero no existe un consenso en su tratamiento.

Las medidas de prevención están encaminadas a no realizar más daño a la médula espinal, y va acorde al tipo de sinostosis que presente, por lo que es necesario el tipificar a un paciente y darle medidas de prevención para evitar un daño mayor y por tanto una mayor morbilidad.

b) Implicaciones para la investigación

El SKF se encuentra descrito en la literatura, pero no existe algún estudio sobre la protocolización diagnóstica, evolución a largo plazo o el tratamiento de sus distintas complicaciones. Existe la necesidad de crear guías prácticas clínicas basadas en la evidencia para la atención de pacientes con SKF.

Se han planteado supuestos etiológicos que bien pueden ser abordados mediante estudios observacionales. De estos estudios pueden derivar también la búsqueda de factores predisponentes para presentar la enfermedad, ya sean genéticos o ambientales. Los estudios longitudinales nos permitirán conocer en personas sin sintomatología la presencia de

complicaciones del SKF a largo plazo, puesto que la mayoría de los estudios reportados en la literatura son series de casos o casos clínicos aislados. En este rubro encontramos la necesidad de elevar el nivel científico o metodológico de la evidencia existente con respecto al SKF.

La incidencia y prevalencia en la población aún no es conocida, por lo cual la realización de estudios de tamizaje en la población abierta podrían tener un comportamiento diferencial en cuanto a género, edad de presentación, raza y distribución geográfica. Los estudios encontrados en la literatura en su mayoría no separan a los adultos de los niños, y es necesario presentar la incidencia real en niños puesto que probablemente estamos diagnosticando tardíamente al SKF debido a su evolución y la aparición de síntomas, no siendo siempre un diagnóstico oportuno. La presentación o no de afecciones en órganos y sistemas también es muy variable y no tenemos estudios con una muestra de población importante que nos permita conocer los porcentajes de presentación de cada una.

No existe un consenso en cuanto a la clasificación diagnóstica más útil, o la más incluyente. Existen clasificaciones referentes a la presentación clínica, al tipo de sinostosis, al tipo de herencia y al pronóstico del paciente. Es necesario realizar la validación de las pruebas diagnósticas y los estudios de imágenes con los que actualmente contamos, como son la Radiografía simple, Tomografía Axial Computada y Resonancia Magnética Nuclear. También es necesario validar una secuencia de estudios para protocolizar al diagnóstico del paciente y la búsqueda de las alteraciones asociadas.

Se han propuesto anecdóticamente tratamientos para las sinostosis cervicales en los pacientes con SKF, también se han realizado protocolos en los cuales según su riesgo se planea el tratamiento a seguir, pero no se han hecho ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la efectividad de los tratamientos.

De acuerdo a los autores las direcciones futuras de investigación deben estar enfocadas a la respuesta de estas interrogantes para poder brindar una atención clínica de calidad y basada en evidencias a los pacientes con SKF.

c) Implicaciones para la toma de decisiones políticas

La literatura existente sobre SKF en su mayoría son series de casos y casos clínicos que tienen poca validez metodológica y un nivel bajo de evidencia, por lo que es necesario promover la investigación clínica y poblacional. Debemos tomar en cuenta el contexto económico y social en donde se realizaron los estudios revisados, puesto que en su mayoría son realizados en países desarrollados, a excepción de India y Turquía, por lo que la necesidad de investigación en países en vías de desarrollo se justifica, entre otras razones para conocer la frecuencia, distribución y presentación clínica de este tipo de padecimientos.

Es necesario dirigir la atención clínica de un mismo servicio al seguimiento de los pacientes, siendo entonces parte del mismo proceso de atención. La necesidad del seguimiento de los pacientes con este tipo de padecimientos en el Instituto Nacional de Pediatría es necesario debido a que es un centro de referencia de todo el país de un tercer nivel de atención médica.

Los resultados de los estudios clínicos que se realicen en el Instituto Nacional de Pediatría deben darse a conocer en el medio del primer nivel de atención para así poder brindar un diagnóstico oportuno de los padecimientos poco frecuentes y darles una referencia adecuada y oportuna a un tercer nivel de atención. Es necesario también que en Instituto Nacional de Pediatría se permita realizar protocolos de atención clínica con un marco teórico sustentado en la literatura, y para esto poder tener un acceso ilimitado a la literatura mundial, puesto que es una limitante para cualquier trabajo de investigación no contar con el apoyo total de la literatura.

d) Limitaciones de los estudios

Se identificaron diversas limitantes que se enlistan a continuación.

Cuadro 21: Limitantes de los estudios.	
AUTORES	Limitaciones del Estudio
Theiss S y cols. 1995 1997 USA <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ No se identificaron los factores que pueden predecir la extensión de las fusiones cervicales. ○ No identificaron la incidencia de síntomas cervicales después de 10 años. ○ No conocemos la incidencia de síntomas cervicales en población sin SKF.
McGaughran JM y cols. 1998 1998 Reino Unido <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ No se establece la causa de la pérdida de audición. ○ No se para la información con población sin SKF ○ No se conoce la aparición de pérdida de audición en un tiempo determinado. ○ Las alteraciones vestibulares no se evaluaron.
McGaughran JM y cols. 2002 2003 Reino Unido <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ No existe una evidencia de que los cambios observados sean una secuencia patológica
Clarke R y cols. 1997 1998 Australia <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ La población estudiada es escasa puesto que solo se investigan a 3 familias
Guille J y cols. 1995 1995 USA <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ No consideran el hallazgo de anomalías a la exploración física como dependiente de edad.
Gunderson C y cols. 1967 1967 USA <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ No estudia las anomalías asociadas en otros órganos en pacientes con SKF.
Royal S y cols. 1996 2002 USA <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sobreestimación de los datos de daño neuropático, predominancia de sexo femenino y asociación de movimientos en espejo y neurosqisis cervicomedular debido a ser un centro de referencia de 3er nivel de atención y al ser retrospectivo
Thomsen M y cols. 2000 2000 Alemania <small>Error!</small> Bookmark not defined.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Debido a la muestra pequeña de pacientes solo existen 5 casos descritos de alteraciones en los miembros superiores en pacientes con SKF.

<p>Thomsen M y cols. 1995 1997 Alemania</p> <p><small>Error!</small></p> <p><small>Bookmark not defined.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Fueron pocos pacientes de KF tipo II que se incluyeron, por lo que disminuye la incidencia de escoliosis en este tipo.
<p>Baba H y cols. 1994 1995 Japón</p> <p><small>Error!</small></p> <p><small>Bookmark not defined.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Al ser estudio transversal no se observó la evolución de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico
<p>Najib M y cols. 1983 1984 USA</p> <p><small>Error!</small></p> <p><small>Bookmark not defined.</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ No se encuentra una evaluación posterior al tratamiento quirúrgico.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Recursos externos

Todos los recursos externos utilizados en función de realizar un análisis de la literatura y una publicación de tesis son financiados por la autora.

Papelería y copias	2,800 pesos
Servicio de Internet	1,800 pesos
Equipo de Cómputo Hardware y Software	<u>10,100 pesos</u>
Total	14,700 pesos

Recursos internos

Departamento de Consulta Externa de Pediatría

Departamento de Metodología de la Investigación

Departamento de Investigación en Epidemiología

BILBIOGRAFIA

- ¹ Thomsen M, Schneider U, Weber M, Johannisson R, Niethard F. Scoliosis and Congenital anomalies Associated With Klippel-Feil Syndrome Types I-III. *SPINE* 1997;22(4):396-401.
- ² Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-Feil Síndrome Clinical Features and Current Understanding of Etiology. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 24: 183-190.
- ³ Bhandari S, Malcom F. Klippel-Feil Síndrome With Coexistent Hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1996;311(4):174-177.
- ⁴ David A, Mercier J, Verloes A. Child With Manifestations of Nager Acrofacial Dysostosis, and the MURCS, VACTERL, and Pulmonary Agenesis Associations. Complex Defect of Blastogenesis?. *Am J Med Gen* 1996;62:1-5.
- ⁵ McGaughan JM, Kuna P, Das V. Audiological abnormalities in the Klippel-Feil Syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79:352-355.
- ⁶ Clarke R, Catalan G, Diwan A, Kearsley J. Heterogeneity in Klippel-Feil syndrome: A new classification. *Pediatr Radiol* 1998;28:967-974.
- ⁷ Brill CB, Peyster RG, Keller MS, Galtman L. Isolation of the Right Subclavian Artery With Subclavian Steal in a Child With Klippel-Feil Anomaly; An Example of the Subclavian Artery Supply Disruption Sequence. *Am J Med Gen* 1987;26:933-940.
- ⁸ Paksoy Y, Seket M, Kalkan E. Klippel-Feil Syndrome Associated With Persistent Trigeminal Artery. *SPINE* 2004;29(9):E193-196.
- ⁹ Issaivanan M, Viridi VS, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence Klippel-Feil and Mobius anomalies. *Indian J Pediatr* 2002;69(5):441-442.
- ¹⁰ Erol M, Caksen H, Tan O, Atik B, Unal O, Odabas D. Report of a girl with Klippel Feil Syndrome and Poland anomaly. *Genet Couns* 2004;15(4):469-472.
- ¹¹ Bownes JNB, Weaver DD; Subclavian Artery Supply Disruption Sequence; Hypothesis of a Vascular Etiology for Poland, Klippel-Feil and Möbius Anomalies. *Am J Med Gen* 1986; 23:903-918.
- ¹² MacGaughan JM, Oates A, Donnai D, Read AP, Tassabehji M. Mutations in PAX1 may be associated with Klippel-Feil syndrome. *Eur J Hum Gen* 2003;11:468-474.
- ¹³ Gunderson C, Greenspan R, Glaser G, Lubs H. The Klippel Feil Syndrome: Genetic and Clinical Reevaluation of Cervical Fusion. *Medicine* 1967; 46(6):491-512.
- ¹⁴ Royal SA, Tubbs RS, D'Antonio MG, Rauzzino MJ, Oakes WJ. Investigations into the Association between Cervicomedullary Neuroschisis and mirror movements in Patients with Klippel Feil Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2002;23:724-729.
- ¹⁵ Thomsen M, Kröber M, Schneider U, Carstens C. Congenital limb deficiencies associated with Klippel-Feil syndrome: A survey of 57 subjects. *Acta Orthop Scand* 2000;71(5):461-464.
- ¹⁶ MacGauhran J. Klippel Feil Anomaly in Fanconi Anemia. *Clinical Dysmorphol* 2003;12:193.
- ¹⁷ Baba H, Maezawa Y, Furusawa N, Chen Q, Amura S, Tomita K. The cervical spine in the Klippel Feil Syndrome a report of 57 cases. *Int Ortop* 1995;19:204-208.
- ¹⁸ Nagib M, Maxwell R, Chou S. Identification and management of high-risk patients with Klippel-Feil syndrome. *J Neurosurg* 1984; 61: 523-530.
- ¹⁹ Theiss S, Smith M, Winter RB. The Long-Term Follow-Up of Patients With Klippel-Feil Syndrome and Congenital Scoliosis. *Spine* 1997;22(11):1219-1222.
- ²⁰ Guille J, Miller A, Bowen R, Forlin E, Caro P. The Natural History of Klippel-Feil Syndrome: Clinical, Roentgenographic, and Magnetic Resonance Imaging Findings at Adulthood. *J Ped Orthop* 1995; 15(5):617-626.
- ²¹ Gonzalez-Reimers E, Mas-Pascual A, Arnay-DeLaRosa M, Velasco-Vazquez J, Jiménez-Gomez MC. Klippel-Feil syndrome in the prehispanic population of El Hierro (Canary Islands). *Ann Rheum Dis* 2001;60:173-175.
- ²² Konstantinou DT, Chroni E, Constantoyiannis C, Dougenis D. Klippel-Feil Syndrome Presenting with Bilateral Thoracic Outlet Syndrome. *SPINE* 2004;29(9):E189-192.
- ²³ Tellez-Zenteno JF, García-Ramos G, Corona R. Síndrome de Klippel Feil. Imágenes por tomografía de tercera dimensión. *Gac Med Mex* 2001; 137(6): 609-611.

- ²⁴ Aymerich M, Estrada MD, Jovell AJ. Revisión Sistemática de la Evidencia Científica. En Evidencia Científica y Toma de Decisiones en Sanidad. Monografías Médicas de Academia de Ciéncies Mèdiques de Catalunya i de Balears. Ed: Jovell y Aymerich. Barcelona 1999, 93-105.
- ²⁵ Sharma MS, Sharma BS, Khosla VK. Posterior fossa dermoid in association with Klippel-Feil syndrome a short report. *Neurol India* 2001;49(2):210-212.
- ²⁶ Gonzalez-Darier JM, Feliu-Tatay R, Pseudo-Martínez JV, Vera-Román JM; Klippel-Feil síndrome associated with posterior fossa dermoid cyst. Case report. *Neurol Res* 2002;24(5):501-4.
- ²⁷ Aksoy FG, Aksoy OG, Gomori JM; Klippel Feil syndrome in association with posterior fossa suboccipital dermoid cyst. *Eur Radiol* 2001;11(1):142-144.
- ²⁸ Franzen D, Schulte B, Beyer D, Neidel J, Koebeke J, de Vivie R. Klippel Feil syndrome associated with aortic coarctation. *Cardiovasc Pathol* 2003;12(2):115-117.
- ²⁹ Farmer SF, Ingram DA, Stephens JA; Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *J Physiol* 1990;428:467-84.
- ³⁰ Dubey SP, Ghosh LM. Klippel Feil syndrome with congenital conductive deafness; report of a case and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;25(1-3):201-208.
- ³¹ Stewart EJ, O'Reilly BF. Klippel-Feil syndrome and conductive deafness. *J Laryngol Otol* 1989;103(10):947-949.
- ³² Tubbs RS, Smith MD, Wellons JC, Blount JP, Oakes WJ: Cutaneous manifestations and the Chiari I malformation. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):250-252.
- ³³ Miyamoto RT, Yune HY, Rosevear WH: Klippel Feil syndrome and associated ear deformities. *Am J Otol* 1983;5(2):113-119.
- ³⁴ Smith BA, Griffin C. Klippel Feil syndrome. *Ann Emerg Med* 1992; 21(7):876-9.
- ³⁵ Van Kerckhoven MF, Fabry G. The Klippel-Feil syndrome: a constellation of deformities. *Acta Orthop* 1989;55(2):107-118.
- ³⁶ Hinojosa M, Tatagi ba M, Harada K, Samii M. Dermoid Cyst in the posterior fossa accompanied by Klippel-Feil syndrome. *Childs Nerv Syst* 2001;17(1-2):97-100.
- ³⁷ Morrison S, Lowell P, Lewis S. Congenital Brevicollis (Klippel-Feil Syndrome) and Cardiovascular Anomalies. *Amer J Dis Child* 1968; 115(6):614-620.
- ³⁸ De Rubens-Figueroa J, Zepeda-Orozco G, González-Rosas A. Síndrome de Klippel Feil. Una enfermedad musculoesquelética, con malformaciones cardiovasculares asociadas. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2005, 62(5):348-356.
- ³⁹ Herman MJ, Pizzutillo PD; Disorders of the Pediatric and adolescent Spine: Cervical Spine Disorders in Children. *Orth Clin North Am* 1999; 30(3):457-466.
- ⁴⁰ Hall DE, Boyston W. Pediatric Neck Injuries. *Peds in Rev* 1999; 20(1): 13-19.
- ⁴¹ Consort-statement E List. www.consort-statement.org
- ⁴² Oh H, Rizo C, Enkin M, Jadad A. What Is eHealth (3): A Systematic Review of Published Definitions. *J Med Internet Res* 2005;7(1):e1