



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

**TEMA: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS
SÍNDROMES PRESENTES EN LA CLÍNICA DE LPH DE LA
ENES LEÓN**

FORMA DE TITULACIÓN: TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA**

P R E S E N T A:

YULIANA PAOLA DEL AGUILA CABRERA



TUTOR: MTRO. BENJAMÍN SÁNCHEZ TROCINO

ASESOR: MTRO. JACINTO ARMANDO DÍAZ ACEVEDO

(LEÓN, GTO. 2017)



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.

Índice

Dedicatorias	4
Agradecimientos	4
Introducción	5
CAPÍTULO 1	6
Marco Teórico.....	6
1. Labio y paladar hendido	6
2. Secuencia de Pierre Robin	7
3. Displasia Frontonasal	14
4. Síndrome de Rapp Hodgkin	18
5. Síndrome de Down.....	20
6. Síndrome de Turner	26
7. Síndrome de Goldenhar	31
8. Síndrome de Treacher Collins.....	34
9. Síndrome de Malpuech	37
Antecedentes.....	39
CAPÍTULO 2.....	44
Planteamiento del problema	44
Justificación	44
Pregunta de Investigación	44
Objetivo General	45
Objetivos específicos	45
Hipótesis.....	45
CAPÍTULO 3.....	46
Metodología	46
Diseño del estudio	46
Universo del trabajo.....	46
Tamaño de muestra	46
Desarrollo del proyecto	46
Diseño de análisis de resultados.....	46
Implicaciones éticas	47

CAPÍTULO 4.....	48
Resultados	48
Prevalencia de síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León.	48
Características clínicas y perinatales de los pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León.	50
Discusión.....	51
Conclusiones	53
Referencias bibliográficas	55

Dedicatorias

A mis padres que con su ejemplo y esfuerzo hicieron posible mi formación, a mis hermanos y familiares por el apoyo y cariño que siempre me han proporcionado.

A mi abuela como promesa a su memoria y cuyo ejemplo es guía en mi trayecto.

A mi tutor el Esp. Benjamín Sánchez Trocino por el apoyo y la confianza proporcionados, así como la distinción de su amistad.

Agradecimientos

Agradezco a la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León institución que me brindó infinidad de oportunidades a lo largo de mi carrera y me permitió desarrollarme profesionalmente en instalaciones de primer nivel.

Un especial agradecimiento al Mtro. Javier de la Fuente Hernández, director de la Universidad por su entusiasmo y compromiso con la ENES, unidad León y por la confianza depositada en el proyecto.

Agradezco a mi tutor el Esp. Benjamín Sánchez Trocino por su apoyo, tiempo y dedicación en la elaboración de mi trabajo y a mi asesor Mtro. Armando Díaz Acevedo por su disposición, motivación y orientación.

Finalmente doy gracias a todos mis profesores, especialmente a los que me acompañaron desde el inicio de mi carrera, Dra. Laura Acosta, Mtra. Gabriela Vilar, Mtro. Fernando Tenorio, Esp. Paola Campos y Esp. Trilce Virgilio, por inculcarme valores como la responsabilidad, la ética y el compromiso, por todos los conocimientos compartidos y por su especial dedicación en mi formación académica y personal.

Introducción

Las hendiduras labio palatinas pueden ocurrir de manera aislada o como manifestación clínica de algún síndrome polimalformativo. En la literatura existen evidencias de la asociación entre estas hendiduras y diferentes síndromes que han sido ampliamente estudiados. Existen más de 200 síndromes que se han relacionado con estas hendiduras. Este tipo de anomalías congénitas ocurren por una alteración en la formación embrionaria y se manifiestan al nacimiento.

La Clínica de Atención Integral a Pacientes con Labio y Paladar Hendido de la ENES León, actualmente cuenta con un total de 385 pacientes, los cuales presentan algún tipo de hendidura que puede ser Labio y Paladar Hendido, Paladar Hendido aislado, Labio Hendido aislado o Paladar Hendido Secundario.

Los síndromes más conocidos que se han asociado a LPH son secuencia de Pierre Robin, síndrome Van Der Woude, Trisomía 21, síndrome de Treacher Collins y síndrome de Turner. Estos síndromes con frecuencia son observados en pacientes que pertenecen a grandes centros de atención para el tratamiento de Labio y Paladar Hendido. Sin embargo, la compleja etiología de estas anomalías congénitas, abre la posibilidad para observar en la clínica otras entidades que son menos frecuentes.

El objetivo del presente estudio, es conocer la prevalencia y las características clínicas de los síndromes asociados a hendiduras labio palatinas que se presentan en la Clínica de Atención Integral a Pacientes con Labio y Paladar Hendido de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León.

CAPÍTULO 1

Marco Teórico

1. Labio y paladar hendido

El Labio y Paladar Hendido (LPH) es en conjunto la malformación congénita más común en la región de cabeza y cuello, se puede presentar ya sea como Labio Hendido (LH), Paladar Hendido (PH) o bien como Labio y Paladar Hendido (LPH), dicha anomalía requiere de un tratamiento multidisciplinario para su corrección y rehabilitación. La etiología de esta malformación es multifactorial, siendo los principales factores genéticos y ambientales. Estas anomalías ocurren por una alteración en la fusión de los tejidos embrionarios que darán origen al labio superior y al paladar¹⁻³.

Esta malformación congénita puede presentarse de manera aislada, es decir como una entidad independiente y se le conoce como LPH no sindrómico. También se puede presentar asociada a otras malformaciones y cuando ocurre de esta manera se le da el nombre de LPH sindrómico⁴. El paladar hendido aislado se observa con mayor frecuencia en formas sindrómicas y el labio hendido en formas no sindrómicas^{4,5}.

La forma no sindrómica ocurre en el 70% de los casos de LPH, mientras que el 30% corresponde a formas sindrómicas, es decir a una serie de manifestaciones clínicas que en conjunto se denominan síndrome y que además cuentan con LPH. La mayoría de los casos son de etiología multifactorial, el 50% son autosómico recesivos, 40% autosómico dominantes y un 10% ligados al sexo⁵. Existen más de 200 síndromes asociados con LPH⁴.

La Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES), Unidad León cuenta con un programa de atención integral del paciente con labio y paladar hendido donde se

reciben y atienden pacientes, en su gran mayoría de los distintos municipios del estado de Guanajuato, con un universo de 385 pacientes a la fecha, sumando nuevos pacientes a la entidad semana a semana.

Los síndromes que se reportaron en el universo de pacientes de la clínica de LPH de la ENES son la secuencia de Pierre Robin, displasia frontonasal, síndrome de Rapp Hodgkin, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Goldenhar, síndrome de Treacher Collins y el síndrome de Malpuech.

2. Secuencia de Pierre Robin

2.1. Definición

Es una anomalía congénita donde la mandíbula sufre una deficiencia en su desarrollo manifestándose con hipoplasia mandibular severa conocida como micrognacia, que conllevan al desplazamiento anormal de la lengua hacia atrás, la obstrucción de las vías aéreas y una subsecuente formación de paladar hendido⁶.

Esta condición fue descrita por primera vez en el año 1891, por Lannelongue y Menard⁷, en pacientes que presentaban algunas de las siguientes condiciones, además de paladar hendido, micrognacia y retro-glosoptosis. Más tarde, en 1923 el estomatólogo Pierre Robin consideró denominar a la presencia de estas tres condiciones presentes en un paciente como Secuencia de Pierre Robin (SPR). Gorlin⁷ en el 2001 también menciona a la condición como SPR⁶⁻⁸.

Se denomina secuencia a la sucesión de padecimientos o defectos secundarios que siguen un orden y que están relacionados entre sí a partir de una anomalía primaria, presentes en un paciente con un síndrome, en el caso de la SPR, la micrognacia es la anomalía primaria, la glosoptosis, el paladar hendido y la obstrucción de vía aérea, son secundarias a ella⁸.

El patrón de herencia de este síndrome es autosómico recesivo, existiendo una variante ligada al cromosoma "X" con malformación cardíaca y alteraciones en los pies con deformidades hacia adentro, las que se manifiestan en el recién nacido, conocido como pie Bot. La distribución por sexo es de 1:1, excepto en la forma ligada al cromosoma "X"⁸.

En la tabla 1 se presenta una relación etiológica de la SPR.

Tabla 1. Relación etiológica, patogénesis y fenotipo de la SPR ⁷		
Etiología	Patogénesis	Fenotipo
Disminución de líquido amniótico (Oligohidramnios)	Deformación mandibular extrínseca	Secuencia de Pierre Robin
Hipotonía muscular neurogénica	Falta de estimulación mandibular	
Deficiencia de crecimiento	Hipoplasia mandibular intrínseca	
Desorden del tejido conectivo	Hipoplasia mandibular intrínseca y falla en la penetración del tejido conectivo a través del paladar	

2.2. Características

Esta condición está caracterizada por presentar micrognacia que se refiere al tamaño reducido de la mandíbula, retrognacia que se menciona como la posición posterior de la mandíbula (Fig. 1), glosoptosis que se entiende como la obstrucción de la lengua en el espacio posterior de la faringe, obstrucción de las vías respiratorias y paladar hendido^{6, 9, 10}.

La hipoplasia mandibular provoca la retro posición de la base lingual, la cual actúa como elemento obstructivo a nivel del espacio retro faríngeo (Fig. 2)¹¹, teniendo como consecuencias alteraciones en la respiración tales como hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar, neumonías por aspiración, alteraciones en la alimentación como vómitos, desnutrición, reflujo gastroesofágico y esofagitis. Los problemas oftalmológicos presentes en la SPR son hipermetropía, miopía, astigmatismo, esclerosis de córnea, y estenosis del conducto nasolacrimal¹².



Fig. 1. Vista lateral de paciente con micrognacia y retrognacia¹⁰

Los problemas digestivos con los que cursan estos pacientes se deben a los músculos genioglosos que se insertan en la sínfisis de la mandíbula y sustentan a la lengua llevándola hacia adelante. Cuando la mandíbula es hipoplásica la acción de los músculos genioglosos no se realiza adecuadamente y la lengua tiende a caer hacia la hipofaringe; actuando como una válvula que permite la salida del aire pero no la entrada, produciendo la acumulación de saliva y el cierre de la vía aérea superior durante la inspiración, dicho proceso impide también la correcta formación del bolo alimenticio alterando la función gastrointestinal⁸. La dificultad alimenticia está también relacionada con la falta de coordinación entre la succión y la deglución y a las anomalías en la dinámica esofágica que no responden al tratamiento anti reflujo^{6, 8,11}.

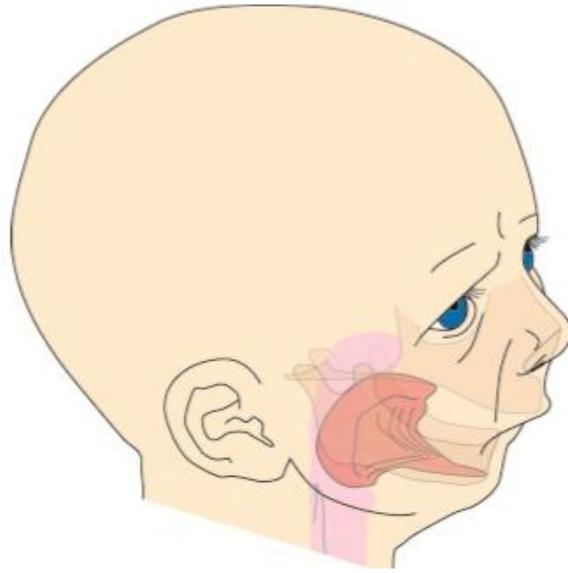


Fig. 2. Vista lateral en la que se observa la hipoplasia mandibular y la glosoptosis⁶.

Las alteraciones sistémicas de la SPR corresponden al 10-85% de los casos reportados y se incluyen en la tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones sistémicas presentes en la SPR		
Sistema afectado	Frecuencia (%)	Manifestaciones clínicas
Cardiovascular	5-58%	Estenosis pulmonar Conducto arterioso persistente Agujero oval persistente Defecto septal atrial Hipertensión pulmonar
Musculoesquelético	70-80%	Extremidades superiores <ul style="list-style-type: none"> • Falanges displásicas • Sindactilia • Polidactilia • Oligodactilia • Clindactilia • Empalmes hiperextensibles Extremidades inferiores Anomalías del pie Anomalías femorales <ul style="list-style-type: none"> • Valgus de la cadera • Fémur corto Anomalías de la cadera <ul style="list-style-type: none"> • Contracciones de la flexión • Dislocación congénita Anomalías de la rodilla <ul style="list-style-type: none"> • Sincondrosis de la rodilla • Valgus

		Anomalías de la tibia Anomalías de la columna <ul style="list-style-type: none"> • Escoliosis • Cifosis • Lordosis • Displasia vertebral • Agenesia sacra
Sistema nervioso central	50%	Retraso en el lenguaje Retraso del desarrollo psicomotor Epilepsia Hipotonía Hidrocefalia
Genitourinario	10- 25%	Criptorquidea Hidronefrosis Hidrocele
Fuente: Elaboración propia a partir de Suarez, 2010 ¹²		

2.3. Incidencia

La incidencia de SPR, puede variar desde 1: 2000 a 1: 14 000 según se reporta en diversos países y autores como se muestra en la tabla 3.

Según un estudio realizado en Inglaterra, la SPR tiene una incidencia baja, aproximadamente 1: 8500 pacientes mientras que en la literatura se reporta una incidencia de 1: 2000 y 1: 30 000^{8, 9, 13, 14}. La Asociación Craneofacial de Niños en Dallas, Texas reporta también una incidencia de 1: 8500 a 14 000¹⁵.

Tabla 3. Incidencia de la Secuencia de Pierre Robin en diversos países

Incidencia	País	Autor
1:8500	Inglaterra	Marqués, 2005
1:2000 a 1:30 000	Reino Unido	Bush y Williams, 1983
1:8500 a 1:14 000	E.U.	Redett y Hopkins, 2011

2.4. Relación con LPH

Más de la mitad de los pacientes que nacen con SPR tendrán un síndrome asociado, anomalías cromosómicas, anomalías adicionales u otros problemas médicos⁶.

Existe mucha asociación entre SPR y la presencia de paladar hendido, se ha reportado su presencia entre el 14 y el 91% en series reportadas¹¹, teniendo como teoría que la micrognacia, provoca el desplazamiento de la lengua hacia arriba y atrás, lo que impide el cierre de las crestas palatinas antes de la décima semana de gestación, dando como resultado un paladar hendido⁶.

El paladar hendido en forma de “U” o en forma de “V” (Fig. 3) se presenta hasta en el 90% de los niños con SPR^{7, 9, 13}.



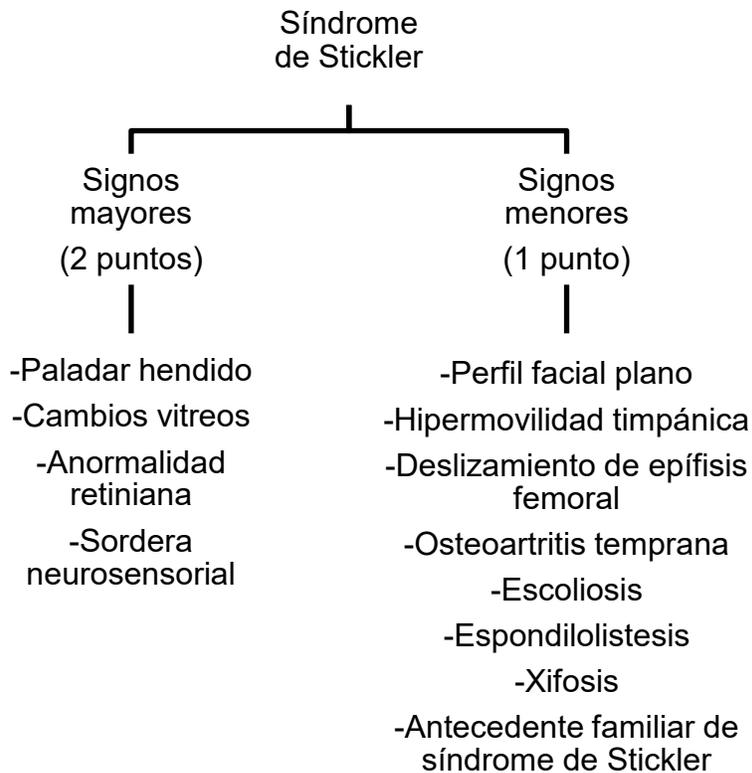
Fig. 3. En ambas fotografías se puede observar el paladar hendido en forma de “U”.
Fuente: Elaboración propia

En la literatura se ha reportado la presencia de la SPR asociado con otros síndromes, los principales son el síndrome de Stickler entre el 10% a 30% y el Síndrome Velocardiofacial en el 10% de los casos^{7, 15}.

- Síndrome de Stickler

Es una rara condición del tejido conectivo que afecta las articulaciones, ojos, oídos y corazón, este trastorno que se hereda de forma autosómica dominante, fue nombrado como síndrome de Stickler en 1972 por Opitz¹⁶. La mayoría de los afectados con este síndrome presentan mutaciones en el gen de la colágena COL2A1. Existen 2 tipos, la forma clásica es el tipo 1 donde existe alteración en los genes de la COL2A1 y corresponde al 75%

de los casos. Se caracteriza por cara aplanada, paladar hendido, miopía, desprendimiento de retina, cataratas, pérdida de la audición, artropatía con displasia espondiloepifisaria y la disminución de altura. El síndrome de Stickler tipo 2, con alteración en COL11A1¹⁶, representa el 25%, y se caracteriza por hipoplasia media de la cara, nariz anterógrada, micrognacia, pérdida auditiva y dolor articular^{7, 17}. En el 2005, Rose estableció los criterios para el diagnóstico del síndrome (Esquema 1), para diagnosticar el síndrome de Stickler se deben tener 5 puntos e incluir mínimo un signo mayor.



Esquema 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome de de Stickler¹⁶

La incidencia de este síndrome es de 1:20 000 casos¹⁶. Debido a su asociación con la SPR, todos los neonatos diagnosticados con SPR deben ser evaluados para descartar la presencia del síndrome de Stickler¹⁷.

- Síndrome velocardiofacial

Es un síndrome hereditario de forma autosómica dominante, consecuencia de una deleción pequeña en el brazo largo del cromosoma 22, en el locus 11.2 (22q11.2)^{7, 18}. Sus principales características son facies anormales, nariz prominente, retrognacia mandibular, paladar hendido, anomalías cardiovasculares y problemas de aprendizaje⁷.

Los pacientes con este síndrome son microcéfalos, de cabello abundante, cara larga con retrusión mandibular, nariz prominente con base nasal cuadrada y alas nasales hipoplásicas, el filtrum es largo y el labio superior delgado. Estos pacientes a menudo tienen la boca abierta. La discapacidad de aprendizaje y el retraso mental está presente en todos los pacientes, en general cursan con un desarrollo lingüístico lento, habla hipernasal y voz ronca y aguda⁷.

3. Displasia Frontonasal

3.1. Definición

La Displasia Fronto Nasal (DFN) también conocida como síndrome de fisura media del rostro es una malformación congénita que incluye múltiples deformidades entre las que destacan deformidades craneales, oftálmicas, nasales, palatinas, y del labio superior¹⁹. Dicho síndrome es resultado de una falla en el desarrollo de las prominencias faciales que rodean la boca primitiva en el periodo embriológico^{20, 21}.

Fue descrito por primera vez por Hope en 1859, más tarde en 1967 DeMyer lo denominó síndrome de fisura facial media, Rohasco y Massa introdujeron el término de síndrome frontonasal en 1968, finalmente Sedano y colaboradores los describieron como Displasia Frontonasal (DFN)⁷.

3.2. Características

El cuadro clínico característico de este síndrome está conformado por hipertelorismo ocular, implantación de pelo en forma de V en la parte superior de la frente, también conocido como pelo en pico de viuda, cráneo bifido frontal y surco central con hipoplasia de la premaxila y en algunos casos con hendidura media (Fig. 4)^{7, 20}.

La DFN puede presentarse de diferentes formas, con malformaciones que afectan diferentes estructuras faciales. Todas las malformaciones pueden tener diferentes rangos de severidad^{21, 22}.

Alteraciones oculares: hipertelorismo en diferentes grados por la migración incompleta de las órbitas hacia su posición final normal. El hipertelorismo se asocia con malformaciones craneales, cerebrales y de extremidades, entre otras, esta deformidad, junto con la presencia del



Fig. 4. Vista frontal de paciente con displasia frontonasal²⁰

puente nasal ancho son las malformaciones más características del síndrome. Se ha descrito también la presencia de la esclera que se prolonga a la córnea, alteración conocida como dermoides epibulbares, opacidad del cristalino ocular llamado cataratas congénitas, orificios o hendiduras que se presentan en el iris y/o párpados nombrados como colobomas del iris y del párpado superior^{7, 21, 22}.

Alteraciones nasales: Las fosas nasales se encuentran distanciadas y con una base nasal ancha. Puede estar presente una hendidura en una o ambas alas nasales^{7, 21}.

Alteraciones bucales y peribucales: La hendidura labial media está presente en los casos más severos, en algunos casos el paladar hendido puede estar presente²¹.

En este síndrome con diferentes grados de severidad, el hipertelorismo y el puente nasal ancho están presentes en todos los casos²². En la tabla 4 se muestran los principales hallazgos fenotípicos para el diagnóstico de la DFN.

Tabla 4. Principales características fenotípicas de DFN	
Órganos y sistemas afectados	Característica fenotípica de DFN
Cabeza	Cráneo bífido oculto
Facies	Hipoplasia del tercio medio de la cara
Oreja/ Oído	Apéndices pre auriculares Orejas de baja implantación Perdida del conducto auditivo
Ojos	Hipertelorismo Desplazamiento lateral del canto interior Ptosis palpebral Plegue epicántico Microftalmia Catarata Coloboma del párpado Coloboma del iris
Nariz	Nariz bífida variable Puente nasal ancho Punta de la nariz ancha y con muescas Apéndice nasal accesorio Alas nasales con muescas
Boca	Hendidura media labial o palatina
Sistema Cardiovascular	Tetralogía de Fallot Hipoplasia o aplasia del músculo pectoral
Manos	Braquidactilia Clinodactilia Camptodactilia
Piel	Lipoma cutáneo frontal
Cabello	Pico de viuda
Sistema nervioso central	Retardo mental Lipoma del cuerpo calloso Agenesia del cuerpo calloso Encefalocele basal anterior
Fuente: Elaboración a partir de Ramírez, 2015 ²⁰	

3.3. Incidencia

Esta condición es muy rara, desde 1996 solo han sido reportados 100 casos en todo el mundo²⁰.

Esta malformación es esporádica, la mayoría de los casos reportados de agregación familiar, en los que la madre y dos de sus hijos tienen DFN padecen otras entidades que tienen como componente la DFN. Toriello detalla un subgrupo de DFN grave asociado con dermoides epibulbares, agenesia del cuerpo calloso, síndrome de Dandy-Walker, aplasia tibial y polidactilia bilateral⁷.

Aun cuando la DFN tiende a ocurrir esporádicamente, se ha sugerido que hay una implicación familiar importante en algunos casos puesto que se han descrito series consistentes con un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma "X"²³.

3.4. Relación con LPH

El LPH es una característica común en la displasia frontonasal, pero no está presente en todos los tipos. A continuación, en la tabla 5 se observa la clasificación de Sedano-Jirásek para DFN, en la que se puede ver que algunos tipos de DFN no presentan LPH^{22, 24}.

Tabla 5. Clasificación de Sedano-Jirásek para DFN				
Características Fenotípicas	Clasificación			
	A	B	C	D
Hipertelorismo ocular	X	X	X	X
Puente nasal ancho	X	X	X	X
Hendidura nasal	X			
Ausencia de punta nasal	X			
Surco medio facial o hendidura de nariz o labio superior		X		X
LPH presente		X		X
Hendidura de alas nasales			X	X

Fuente: Elaboración propia

4. Síndrome de Rapp Hodgkin

4.1. Definición

Las displasias ectodérmicas son un grupo de padecimientos hereditarios que se caracterizan por presentar alteraciones en las estructuras que se originan del ectodermo, debido a sus interacciones con el mesodermo durante el desarrollo embrionario, en algunos casos también se producen anomalías en estructuras derivadas del mesodermo, dichas entidades son raras, se estima una incidencia de 7 000 en 10,000 nacimientos^{25, 26}.

El Síndrome de Rapp Hodgkin (SRH), fue descrito por primera vez en 1968 por Rapp y Hodgkin⁷, es un trastorno raro perteneciente a las displasias ectodérmicas y consiste en la presencia de labio y paladar hendido, pelo escaso, boca pequeña e hipospadias en varones^{7, 27}.

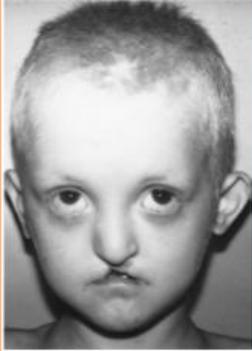
El SRH se transmite hereditariamente de forma autosómica dominante y resulta a partir de mutaciones en el gen TP63 (proteína tumoral p63). Una mutación en este gen lleva a un desarrollo anormal del tejido ectodérmico, que incluye piel, cabello, uñas, dientes, y glándulas sudoríparas^{25, 26}.

El gen TP63 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, en el locus 27 (3q27). Se desconoce la función exacta del gen TP63²⁸, pero se sabe que es un factor de transcripción que juega un papel importante durante el desarrollo embrionario²⁹.

4.2. Características

Las características de esta enfermedad pueden detectarse desde el nacimiento. El fenotipo puede incluir, en diferentes variaciones, las características descritas en la tabla 6:

Tabla 6. Características fenotípicas de SRH

Sistemas y órganos	Características	Imagen
Craneofaciales	Hipoplasia media de la cara Frente amplia Nariz estrecha Filtrum corto Bermellón fino Boca pequeña ⁷	
Dientes	Oligodoncia Incisivos cónicos ²⁵	
Cutáneo	Cabello del cuero cabelludo es escaso al igual que el de cejas y pestañas, es rubio y rizado Crecimiento lento de cabello Hipoplasia ungueal Disminución de las glándulas sudoríparas ²⁵	 
Ocular	Agenesia y atresia del punto lagrimal que puede originar blefaritis y fotofobia	
Genitourinario	Anormalidades en el tracto urinario como hipospadias ⁷	

Fuente: Elaboración propia^{7, 28, 29}

4.3. Incidencia

El síndrome de Rapp Hodgkin ocurre en 1 de cada 100,000 recién nacidos en Estados Unidos. No existen cifras oficiales en México, pero el número de casos puede ser similar debido a que esta enfermedad no tiene mayor incidencia o prevalencia en alguna región geográfica específica, ni grupo étnico³⁰.

4.4. Relación con LPH

Dentro de todas las características fenotípicas de este síndrome, el labio y paladar hendido es la característica que más se presenta³¹. El 50% de los casos de SRH presentan labio y paladar hendido^{7, 28}. El paladar hendido se presenta más comúnmente con una frecuencia de 80-100% de los reportes de casos³².

5. Síndrome de Down

5.1. Definición

El Síndrome de Down (SD), también es conocido como Trisomía 21, es una condición congénita caracterizada por retraso mental y facies mongoloide, originada por la presencia de un cromosoma 21 adicional en todas las células presentes de la persona afectada³³.

5.2. Características

El diagnóstico clínico es sencillo y se hace desde el nacimiento en base a las siguientes características: hipotonía muscular, hiperlaxitud articular y dismorfia craneofacial típica, caracterizada por braquicefalia, occipucio plano, fisuras palpebrales oblicuas o “mongoloides”, epicanto bilateral, puente nasal deprimido, macroglosia relativa y pabellones auriculares pequeños y redondeados (Fig. 5)³⁴.



Fig. 5. Paciente con síndrome de Down. Fuente: Elaboración propia

Otros signos frecuentes son diástasis de rectos, pliegue palmar único y clinodactilia de cinco dedos. El retraso mental es invariable³⁴. En la tabla 7 encontramos los hallazgos físicos de los pacientes con SD⁷.

Tabla 7. Características físicas de Síndrome de Down		
	Hallazgos	Porcentaje %
Craneofaciales	• Puente nasal plano	61
	• Occipital Plano	76
Ojos	• Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba	79
	• Pliegues epicánticos	48
	• Estrabismo	22
	• Nistagmo	11
Orejas	• Displásicas	53
	• Lóbulos ausentes	70
Boca	• Boca abierta	61
	• Labio hendido	56
	• Macroglosia	43
	• Protrusión lingual	42
	• Surco lingual	61
	• Paladar estrecho	67
	• Alineación irregular de los dientes	71

Cuello	<ul style="list-style-type: none"> • Amplio y corto 	53
Pecho	<ul style="list-style-type: none"> • Pezones planos • Pectus excavatum (pecho hundido) • Pectus carinatum (pecho protuido) • Cifosis dorsolumbar 	56 10 8 11
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Diástasis de rectos abdominales • Hernia umbilical 	82 5
Genitales	<ul style="list-style-type: none"> • Pene pequeño • Criptorquidia • Escroto pequeño 	70 21 37
Manos	<ul style="list-style-type: none"> • Manos largas y cortas • Braquidactilia • Pliegue palmar único • Clinodactilia • Quinto dedo corto • Pliegue único de flexión en quinto dedo 	70 67 52 59 59 20
Pies	<ul style="list-style-type: none"> • Espacio entre el primer y el segundo dedo del pie • Surco plantar 	50 31
Articulaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperflexibilidad 	62
Fuente: Elaboración a partir de Hennekam, 2010 ⁷		

Los pacientes afectados también presentan varias condiciones médicas asociadas que se enlistan en la tabla 8 con un incremento en el riesgo de presentar leucemia aguda megacarioblástica, enfermedad de Hirschprung y de Alzheimer³³.

Condiciones	Porcentaje
Pérdida auditiva	75%
Otitis media	50% al 75%
Apnea obstructiva del sueño	50% al 75%
Cardiopatías, siendo las atrioventriculares las más frecuentes	50%
Estenosis y atresia duodenal	50%
Defectos visuales	50%
Ano imperforado	20%
Enfermedad de tiroides	15%
Megacolon	10%
Anomalías gastrointestinales	5%
Fuente: Elaboración propia a partir de Castro, 2007 ³³	

5.3. Incidencia

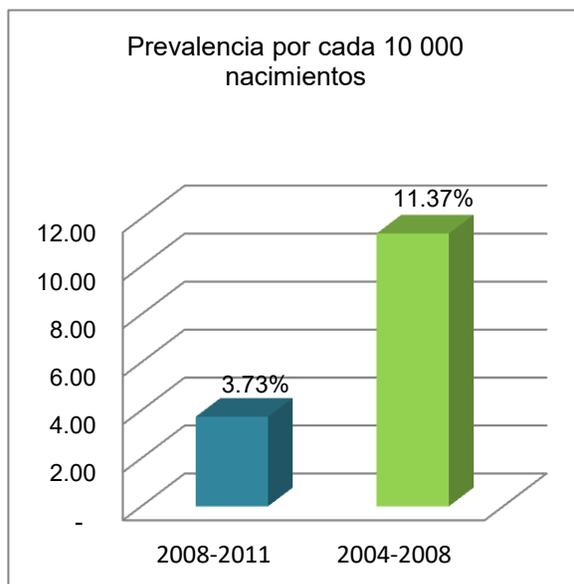
Afecta aproximadamente a uno de cada 800 recién nacidos de ambos sexos, de todas las etnias y estratos sociales^{33- 35}. La esperanza de vida al nacimiento es de 16.2 años y apenas 8% de los pacientes sobreviven después de 40 años³⁴.

Existen tres tipos principales de trisomía 21, según el punto de vista citogenético, los que se muestran en la tabla 9³⁴.

Tabla 9. Clasificación citogenética del síndrome de Down	
Tipo	Porcentaje de casos
Trisomía 21 libre y homogénea	92.5%
Trisomía 21 por translocación robertsoniana	4.8%
Trisomía 21 en mosaico, una línea trisómica 21 y otra normal	2.7%

Fuente: Guízar, 2001³⁴

Pueden presentarse trisomías 21 parciales o completas, por otros mecanismos como translocaciones recíprocas, fusiones teloméricas y otras. El riesgo de ocurrencia depende en mayor parte de la edad de la madre, el riesgo de recurrencia está dado por el tipo de trisomía observada y, en el caso de las translocaciones familiares, al sexo del progenitor portador³⁴.



Gráfica 1. Prevalencia del Síndrome de Down en los periodos 2004-2008 y 2008-2011.

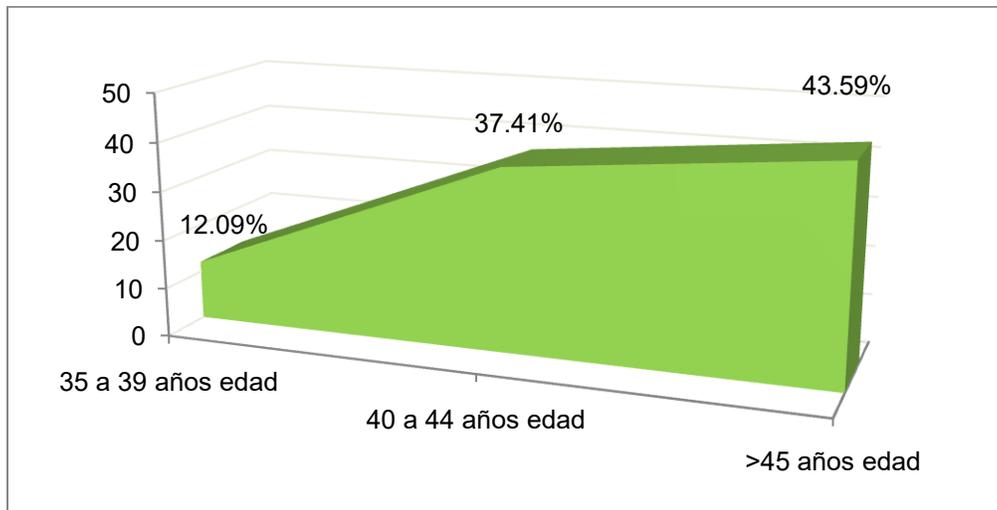
Según el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) para el periodo 2004-2008, se informó una prevalencia del 11.37 por 10,000 nacimientos en la población mexicana. En base al estudio realizado por Sierra y colaboradores en el 2014, se reportó una prevalencia nacional de SD de 3.73 por cada 10,000 nacimientos para el periodo 2008-2011 (Gráfica 1)³⁶.

Se ha observado una relación directa de la edad mayor de la madre con la tasa del SD, en una relación de 10 000 nacidos vivos, la cual se muestra en la tabla 10, Gráfica 2³⁶.

Tabla 10. Relación entre la edad de la madre y la incidencia del síndrome de Down

Edad de la madre al momento de la concepción	Incidencia
35 a 39 años edad	12.09%
40 a 44 años edad	37.41%
>45 años edad	43.59%

Fuente: Sierra, 2014³⁶



Grafica 2. Relación entre la edad de la madre y la incidencia del SD³⁶.

5.4. Relación con LPH

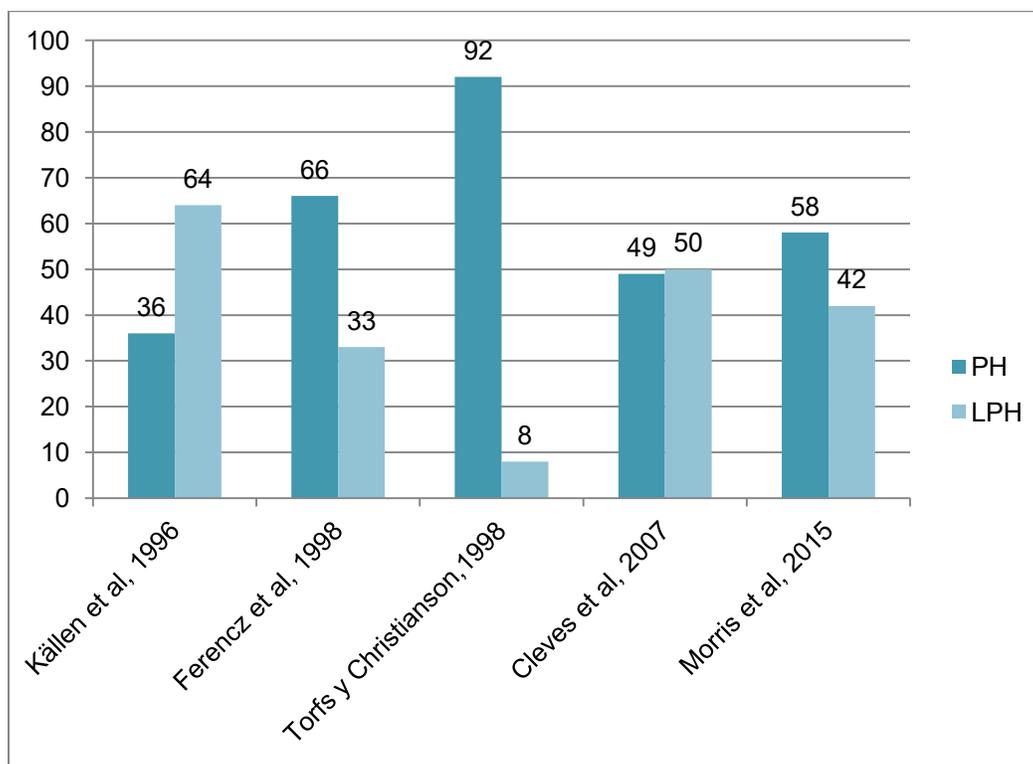
En un estudio realizado en Nigeria a pacientes con LPH, se encontró que de 107 pacientes el 13 % de los casos estaban asociados a otras anomalías congénitas y solo el 2% de los pacientes con LPH tenían SD³⁷. En el Sur de África se reportó que el LPH, secundario al SD, únicamente ocurre en el 0.5% de los casos³⁸.

Stoll y col, 2015, realizaron un estudio de 728 casos de SD y reportaron que el 36% (261 casos) no presentaba malformaciones mayores asociadas, y el 64% (467) tuvo por lo menos alguna malformación mayor asociada; de las hendiduras orofaciales asociadas, el 83% fueron casos de paladar hendido. Además, realizaron una comparación de la asociación de SD con la presencia de PH y LPH, los resultados reportados por otros autores se muestran en la tabla 11 y en la Gráfica 3³⁹.

Tabla 11. Casos de síndrome de Down asociados con labio y paladar hendido

Autores	Total de casos N° (%)	PH N° (%)	LPH N° (%)
Källén et al, 1996	25 (0.4)	9 (36)	16 (64)
Ferencz et al, 1998	6 (0.8)	4 (66)	2 (33)
Torfs y Christianson, 1998	13 (0.5)	12 (92)	1(8)
Cleves et al, 2007	319 (1.5)	158 (49)	161(50)
Morris et al, 2015	31(0.2)	18 (58)	13(42)

Fuente: Stoll, 2015³⁹



Gráfica 3. Incidencia de PH y LPH en pacientes con síndrome de Down³⁹.

6. Síndrome de Turner

6.1. Definición

El Síndrome de Turner (ST), es una entidad compleja que se presenta en mujeres y resulta de la ausencia total o parcial de un segundo cromosoma sexual. Las características de este padecimiento son estatura baja, disgenesia gonadal e infertilidad^{34, 40, 41}.

La primera descripción corresponde a Ullrich en 1930⁴⁰. En 1938, Henry Turner describió a siete pacientes con talla baja, infantilismo sexual, cuello alado y cubitus valgus, documentando así las principales características del síndrome (Fig. 6). Posteriormente en 1959, Ford mostró que los pacientes con ST no tenían el cromosoma sexual 45X, descubriendo así su base genética^{7, 34, 40}.

6.2. Características

La ausencia de un segundo cromosoma sexual 45X se asocia con cinco características principales: fenotipo femenino, talla baja, infantilismo sexual, infertilidad y elevada letalidad embrionaria, otras características clínicas se resumen en la tabla 12. No obstante estas características pueden variar si la deficiencia del cromosoma sexual es parcial³⁴.

La facies característica del ST es la facies de esfinge, anímica de expresión melancólica, frente amplia y ptosis palpebral. El labio superior es delgado y en forma de "V" invertida, la nariz es recta y prominente y el filtrum largo y marcado⁴⁰.



Fig. 6. Fenotipo del síndrome de Turner⁷.

Tabla 12. Hallazgos clínicos en el síndrome de Turner

Característica clínica	Frecuencia %
Musculoesqueléticos	
Talla corta	100
Cuello corto	40
Proporción anormal de segmento superior/inferior	97
Cubitus valgus	47
Metacarpianos cortos	37
Deformidad de Madelung	8
Escoliosis	35
Genu valgo	35
Micrognacia y paladar ojival	38
Mamas hipoplásicas y separadas	80
Obstrucción linfática	
Pterigium colli	25
Implantación baja de cabello	42
Edema de manos y pies	80
Displasia de las uñas	13
Dermatoglifos característicos	35
Defectos de células germinales	
Fallo gonadal	96
Infertilidad	99
Otras anomalías	
Cardiovasculares	55
Renales	39
Nevus pigmentados	50
Ptosis	11
Estrabismo	18
Defectos de audición	50
Anomalías asociadas	
Tiroiditis de Hashimoto	34
Hipotiroidismo	10
Alopecia	2
Vitíligo	2
Anomalías gastrointestinales	3
Intolerancia a carbohidratos	40
Fuente: Barreda, 2011 ⁴⁰	

Las características somáticas del ST pueden ser clasificadas en los siguientes grupos:

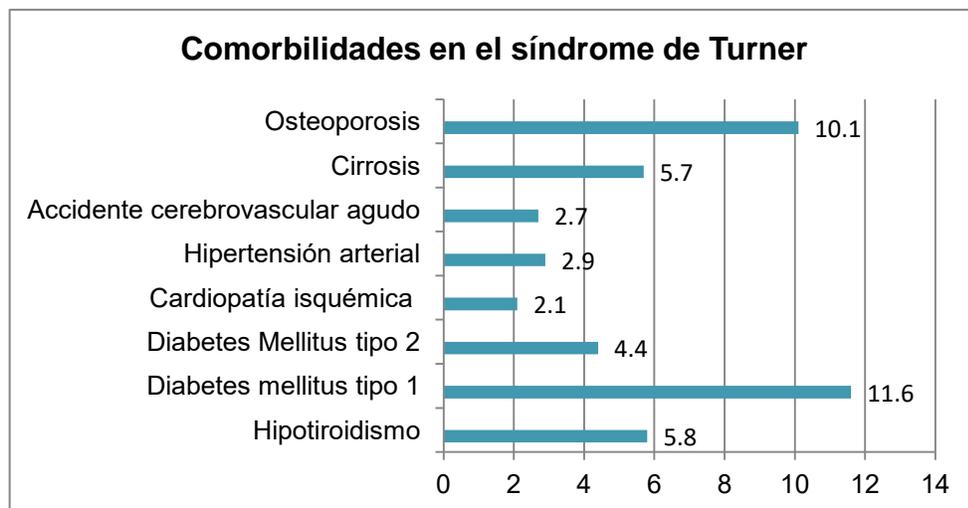
- Anomalías del crecimiento: talla baja es el hallazgo principal y ocurre en el 100% de los casos, se estima una altura alrededor de los 142cm⁴⁰.
- Anomalías craneofaciales: cara triangular, displasia de pabellones auriculares, otitis media y mastoiditis, pliegues epicánticos, ptosis palpebral, estrabismo, micrognacia, paladar arqueado, cuello ancho y corto, pterigium colli, implantación baja del cabello (Fig. 7)⁴². La base craneal es corta. Puede ocurrir erupción prematura de los dientes, los primeros molares permanentes aparecen entre 1,5 y 4 años de edad⁷.



Fig. 7. Vista lateral y posterior de paciente con Síndrome de Turner en la que se observa Pterigium colli y la implantación baja del cabello⁴².

- Anomalías del tórax: tórax en escudo. El pecho es ancho con presencia de teletelia considerado como un aumento en la distancia de los pezones. Poco desarrollo mamario⁷.
- Anomalías genitales: los pacientes cursan con disgenesia gonadal, hipertrofia de clítoris, amenorrea primaria e infertilidad^{7, 40}.

- Anomalías renales: el 20% de los casos tienen riñón en herradura y duplicación de los uréteres, aplasia renal unilateral, la mal posición renal ocurre en el 15 % de los pacientes^{7, 40}.
- Anomalías cardiovasculares: coartación de la aorta (30%), válvula aórtica bicúspide (30-50%) y dilatación de la aorta (5%), otras alteraciones menos frecuentes son dextrocardia, valvulopatía mitral o corazón izquierdo hipoplásico^{7, 40}.
- Anomalías esqueléticas: cubitus valgus, acortamiento de metacarpianos y metatarsianos⁷.
- Otras anomalías: nevos pigmentados, alteraciones ungueales, linfedema congénito, hipoacusia, tiroiditis de Hashimoto, vitíligo. Además de las alteraciones ya mencionadas, existen enfermedades adicionales en relación con ST, Gráfica 4^{7, 40, 43}.



Gráfica 4. Enfermedades relacionadas con el síndrome de Turner⁴⁰.

Las características clínicas del ST pueden variar según la edad del paciente y se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Distribución de los signos clínicos del Síndrome de Turner según la edad		
Edad	Signos clínicos	
Prenatal	Retraso del crecimiento Higroma quístico nucal	Hidropesía fetal Cardiopatía congénita
Neonatal	Linfedema de manos y pies Cardiopatía congénita	Talla baja Pterygium colli
Infantil	Talla baja Rasgos dismórficos	Cardiopatía congénita Fallo gonadal
Adulta	Amenorrea Esterilidad	Fallo gonadal
Mecanismos genéticos en el síndrome de Turner ⁴⁴ .		

6.3. Incidencia

Se estima que es de 1 en 2500 a 3000 recién nacidos vivos, los fetos 45X suponen un 2% de las concepciones, siendo un 99% abortos espontáneos y un 1% aquellos que sobrevivirían^{40, 43, 44, 45}.

6.4. Relación con LPH

Las pacientes con ST tienen un incremento en la incidencia de PH⁷. Otros defectos menos severos del paladar son paladar alto y/o arqueado. En un estudio realizado a pacientes con síndrome de Turner, se detectó la presencia de un paladar dismórfico en 68% de la población estudiada y se detectó LPH en el 2% de la población estudiada⁴⁶.

En un estudio llevado a cabo en Argentina, se encontró que el 100% de las pacientes con síndrome de Turner tenían paladar alto y solo el 55% de las pacientes estudiadas tenían paladar hendido⁴⁷.

7. Síndrome de Goldenhar

7.1. Definición

El Síndrome de Goldenhar (SG) también conocido como displasia oculoauriculovertebral fue descrito por primera vez por Von Arlt en 1941, sin embargo fue considerado como entidad independiente por Goldenhar en 1952, al reportar 3 nuevos casos^{7, 48, 49, 50}.

Es una poli malformación del primer y segundo arco braquial que se hereda de forma autosómico dominante. Sus principales afecciones son las oculares, auriculares y vertebrales, en la Fig. 8 se puede observar la facies característica de SG que incluye la hipoplasia hemifacial^{7, 51}.

Se desconoce la etiología exacta del SG, aunque existe la hipótesis de la presencia de un defecto, trauma o daños teratogénicos durante la blastogénesis⁴⁸⁻⁵⁰.



Fig. 8. Facies característica de SG en vista frontal y lateral⁷.

7.2. Características

Las características clínicas que se presentan en el SG por lo general son unilaterales, principalmente afectan el lado derecho⁵¹.

Las principales características que se presentan en los pacientes con SG son microsomía hemifacial, microtia, anotia, apéndices preauriculares (Fig. 9), dermoides epibulbares, colobomas, labio con o sin paladar hendido y alteraciones vertebrales^{7, 51}.

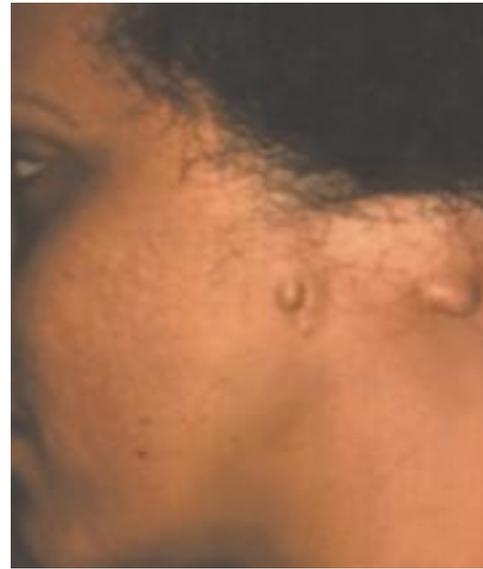


Fig. 9. Apéndices preauriculares y anotia en paciente con SG⁵⁰.

En la tabla 14 se observan otras características primordiales que se manifiestan en este síndrome.

Tabla 14. Características principales del síndrome Goldenhar			
Anomalías oculares	Anomalías del oído	Anomalías vertebrales	Microsomía hemifacial
Dermoides epibulbares Microoftalmía Colobomas Estrabismo Disminución de la agudeza visual Disco óptico inclinado Hipoplasia del nervio óptico Vasos retinarios tortuosos Hipoplasia macular y heterotopías Anoftalmía	Microtia Apéndices preauriculares Hoyuelos Anomalías del oído medio Defectos en oído interno Sordera	Hemivértebras Hipoplasia Costillas anormales	Microtia unilateral Hipoplasia ósea ipsilateral Macrostomía ipsilateral Hipoplasia muscular ipsilateral
Fuente: Kershenovich, 2007 ⁵¹			

Además de las anomalías faciales este síndrome tiene manifestaciones que involucran otros órganos y sistemas:

- Cráneo facial: parálisis de nervios craneales, labio con o sin paladar hendido, anomalías de paladar blando y lengua, la secreción de la parótida se ve disminuida y hay una baja implantación del cabello^{7, 49, 51}.
- Sistema nervioso central: el 5-15% de los pacientes presentan alteraciones a este nivel, entre las principales destacan, hidrocefalia, microcefalia, plagiocefalia, encefalocele, cráneo bífido, lipoma, quiste dermoide, malformación Arnold-Chiari, lisencefalia, holoprosencefalia, quiste aracnoideo y retraso psicomotor^{7, 49, 51}.
- Cardiovascular: presentes en el 5-58% de los casos, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar, coartación de la aorta, defecto del canal aurículo ventricular y transposición de los grandes vasos^{7, 49, 51}.
- Respiratorio: anomalías laríngeas, lobulación incompleta, hipoplasia pulmonar, aplasia pulmonar, traqueomalacia y apnea del sueño^{7, 49, 51}.
- Gastrointestinal: atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, hernia diafragmática y ano imperforado^{7, 49, 51}.
- Renal: agenesia renal, hidronefrosis, riñón ectópico, uréter doble^{7, 49, 51}.

7.3. Incidencia

El SG es considerado una afección esporádica, sin embargo diversos autores han reportado una incidencia variada, Poswillo sugirió una incidencia de 1 en 3500, Grabb estimó 1 en 5600 nacimientos, Stoll reportó 1 en 19.500, mientras que Melnick registró una frecuencia de 1 en 26,550 nacimientos⁷.

Otros autores mencionan una incidencia de 1 en 25.000 nacidos vivos^{48, 49}, afecta preferentemente al sexo masculino con una relación 3:2^{7, 48, 49, 51}.

7.4. Relación con LPH

Debido a la hipoplasia mandibular el 7-15% de los pacientes presentan labio y /o paladar hendido, unilateral o bilateral, siendo el paladar hendido aislado más frecuente que el labio hendido con o sin paladar hendido^{7, 48, 49}.

8. Síndrome de Treacher Collins

8.1. Definición

El síndrome de Treacher Collins (STC) es una polimalformación cráneo facial, en el cual se presentan anomalías bilaterales y simétricas de las estructuras derivadas del primer y segundo arco braquial. Es un trastorno congénito de herencia autosómica dominante, su etiología se debe a una mutación del cromosoma 5q32 y 33.1 siendo el gen afectado el TCOF 1^{7, 52, 53}.

Fue descrito por primera vez por Thompson y Toynbee en 1846, y posteriormente por Berry en 1889, pero fue Treacher Collins quien describió sus principales características y le dio su nombre a la polimalformación. Más tarde Franceschetti y Klein lo denominaron disostosis mandibular y describieron el contorno del perfil facial de los pacientes similar al perfil de los pájaros^{7, 54}.

8.2. Características

El STC se caracteriza principalmente por la tríada que incluye micrognacia, macrostomía y microtia (Fig. 10)^{54, 55}.



Fig. 10. Vista lateral de paciente con STC en donde se observa micrognacia, macrostomia y microtia⁵⁵.

La facies característica del STC está conformada por anomalías bilaterales y simétricas. Los huesos cigomáticos son hipoplásicos, son características las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, los pómulos deprimidos, las alas nasales pequeñas con narinas estrechas, mentón retruido y boca grande con comisuras deprimidas⁷. En la Fig. 11 se puede ver la facies característica de STC.



Fig. 11. Facies característica de STC, vista frontal y lateral.

Se pueden agrupar las características principales del síndrome en:

- a) Características bucales: macrostomía, micrognacia, incompetencia labial, defecto del músculo elevador del labio superior, comisuras descendidas, labio hendido y paladar hendido, malposición dental, gingivitis, agenesia o hipoplasia de las glándulas parótidas⁵⁵.
- b) Características oculares: blefarofimosis, hipertelorismo, alteración del conducto lagrimal, coloboma del iris; ausencia de pestañas en el párpado inferior⁵⁵.
- c) Características auriculares: ausencia de ambos conductos auditivos, falta de los huesecillos del oído, agenesia del seno esfenoidal, pabellones auriculares insertados en niveles inferiores, sordera, aplasia del conducto auditivo externo, mechón de vello que se extiende por delante del oído hacia las mejillas⁵⁵.

Comúnmente los pacientes con STC cursan con dificultades respiratorias y fonéticas, trastornos de la deglución y disfagia, pueden tener retraso en el lenguaje y trastornos de conducta⁵⁵.

8.3. Incidencia

Es una enfermedad poco frecuente su incidencia oscila entre 1 en 40 000 a 1 en 70 000⁵². Otros estudios han reportado la incidencia de 1 en 25.000 a 50.000 nacidos vivos^{7, 54}.

8.4. Relación con LPH

El 35 % de los casos de STC presenta paladar hendido, sin embargo la presencia de labio y paladar hendido es poco común⁷.

9. Síndrome de Malpuech

9.1. Definición

El síndrome de Malpuech (SM) es un síndrome autosómico recesivo caracterizado por retraso mental y del crecimiento, labio y paladar hendido, hipertelorismo, ptosis palpebral, atresia de conducto lagrimal, hipoplasia maxilar, hernia umbilical u onfalocele y anomalías urogenitales (Fig. 12). Es un síndrome raro que se describió originalmente en niños pertenecientes a una comunidad gitana con alta consanguinidad^{7, 56, 57}.

9.2. Características

El síndrome de Malpuech es raro, y los casos reportados describen muchas anomalías de diferentes aparatos y sistemas. A pesar de afectar varios órganos y funciones, se han intentado definir criterios diagnósticos basados en las anomalías más prevalentes de este síndrome. Los criterios diagnósticos sugeridos son la presencia de dos criterios mayores (labio y paladar hendido y facies características) en combinación con dos criterios menores (retraso mental, retraso del crecimiento, apéndices caudales, y anomalías urogenitales)⁵⁷.



Fig. 12. Paciente con síndrome de Malpuech con frente prominente, cejas escasas, hipertelorismo, y LPH bilateral⁵⁶.

Priolo, *et al*, reportó la prevalencia de algunas características clínicas de 14 pacientes con síndrome de Malpuech, Tabla 15.

Tabla 15. Manifestaciones Clínicas de los Pacientes Con Síndrome de Malpuech

Sexo	Masculino (11), femenino (3)
Consanguinidad	36% (5/14)
Frente prominente	100% (14/14)
Hipertelorismo	100% (14/14)
Cejas arqueadas y escasas	93% (13/14)
Ptosis palpebral	93% (13/14)
Puente nasal alto	86% (12/14)
Hipoplasia maxilar	50% (7/14)
Microretrognacia	79% (11/14)
LPH	100% (14/14)
Retraso mental	79% (11/14)
Retraso del crecimiento	79% (11/14)
Defectos genitourinarios	86% (12/14)
Sordera	43% (6/14)

En el síndrome de Malpuech, el labio y el paladar hendido se presentan bilateralmente en la gran mayoría de los casos reportados. Las facies características de este síndrome incluyen frente prominente, hipertelorismo, ptosis palpebral, hipoplasia maxilar, y retrognacia. Las anomalías genitourinarias incluyen pene pequeño, hipospadias, y criptorquidia. Otras características fenotípicas de este síndrome son retraso mental, retraso del crecimiento, y sordera⁵⁷.

9.3. Incidencia

La incidencia del síndrome de Malpuech no se ha determinado, únicamente se han reportado los casos por Crisponi y Priolo⁵⁷.

9.4. Relación con LPH

Prácticamente todas las series de casos reportadas de síndrome de Malpuech han encontrado LPH en todos sus pacientes, y ha sido sugerido como un criterio mayor para el diagnóstico clínico de este síndrome⁵⁷. Sin embargo, se reportó un caso en el cual una paciente no presentaba hendidura, pero sí las otras características del síndrome⁵⁸. Como ya se comentó anteriormente, la gran mayoría de los casos presentan LPH bilateral, pero si se ha reportado al 20-33% de los casos como hendiduras unilaterales^{57, 59, 60}.

Antecedentes

La incidencia de pacientes con síndromes asociados a la presencia de LPH se ha venido reportando en diversos estudios, los cuales determinan una incidencia variada de LPH con relación a otras malformaciones congénitas.

Milerad y colaboradores en 1997 evaluaron la prevalencia de malformaciones asociadas a LPH en una población definida en Estocolmo, Suecia y reportaron que de los 616 pacientes solo el 21% estuvieron asociados a otras malformaciones, siendo más frecuente en los pacientes con LPH que en los pacientes con PH aislado o LH aislado. El 15% de todas las malformaciones asociadas fueron multiorgánicas y estuvieron relacionadas con retraso mental o anomalías cromosómicas⁶¹.

En 1998 Hagberg y colaboradores también realizaron un estudio en Estocolmo, Suecia y reportaron que uno de cada seis recién nacidos con hendiduras de LPH presentó malformaciones adicionales y existió una mayor tendencia en los pacientes con hendiduras de LPH bilaterales. Ellos también reportaron que los

niños con LPH y malformaciones adicionales tuvieron menos peso al nacer y nacieron antes que los niños que presentaban hendiduras de LPH aisladas⁶².

En 1999 Duarte y Leal, estudiaron la asociación de malformaciones congénitas con LPH en un grupo de 284 pacientes del Hospital Doña Estefania, en Lisboa Portugal y reportaron que 78 del total de 284 (27.5%) casos de LPH estaban asociados con malformaciones congénitas. De estos 78 casos, 30 pacientes presentaban síndromes entre los cuales se incluyen secuencia Pierre Robin (19), síndrome orofaciodigital II (1), osteogénesis imperfecta (1), síndrome de Apert (1), síndrome pterigium poplíteo (1), síndrome de Van Der Woude (1), síndrome del maullido de gato (1), trisomía 21 (1), síndrome alcohólico fetal (1), síndrome de rubeola congénita (2) y síndrome de VACTERL (1); mientras que en el resto (48 pacientes) se observaron 127 anomalías congénitas. Las malformaciones congénitas asociadas más frecuentes fueron las de la cara (25.9%) y del sistema cardiovascular (16.5%). Las anomalías congénitas que involucraban varios sistemas ocurrieron en el 47.9% de los casos, las anomalías aisladas ocurrieron en 29.1 de los casos, y las anomalías que ocurrieron de manera múltiple en un solo sistema orgánico se presentaron en el 22.9%. Los 30 casos relacionados con síndromes fueron relacionados con el tipo de hendidura palatina (primaria, secundaria o completa) ocurriendo con mayor frecuencia en los pacientes con hendidura secundaria de paladar, sobre todo en los pacientes con SPR (19 de 30 casos)⁶³.

Más tarde en Irán Rabjabin y Sherkat (2000), estudiaron 1669 casos consecutivos de LPH y realizaron un estudio transversal de 15 años con casos y controles en un periodo que comprendió de agosto 1976 a septiembre 1991. El porcentaje de pacientes con LPH que presentaban malformaciones asociadas fue de 7.73%, mientras que en el grupo de control fue de 0.093%. En general, la tasa de malformaciones asociadas en pacientes con labio y paladar hendido (7,73%) fue mayor que en los controles (0,093%). La mayoría de las anomalías asociadas eran esqueléticas (32%) y en la región de cabeza y cuello (18%)⁶⁴.

En el año 2000, Stoll y colaboradores llevaron a cabo una investigación cuyo propósito era evaluar la prevalencia de malformaciones asociadas con hendiduras orales, los datos fueron obtenidos entre 1979 y 1996 en todos los bebés nacidos en el área cubierta por el registro de las anomalías congénitas del Noreste de Francia en 238,942 nacimientos consecutivos. Los resultados demostraron que, de los 460 pacientes con hendiduras en este periodo, el 36.7% estaba asociado a malformaciones. Las malformaciones asociadas fueron más frecuentes en los niños que tenían paladar hendido (46,7%) que en los niños con labio y paladar hendido (36,8%) o de niños con labio hendido aislado (13,6%)⁶⁵.

Para el 2006 en Victoria, Australia, Vallino-Napoli y colaboradores describieron las características epidemiológicas de hendiduras orales que ocurrían con otros defectos de nacimiento. Clasificaron los defectos de nacimiento en Secuencia de Pierre Robin, anomalía cromosómica, síndrome no cromosómico, defecto de un solo sistema o defecto de múltiples sistemas. Registraron que solo un tercio (646) de los 2022 pacientes con hendiduras orales mostraban otros defectos congénitos, de los cuales 299 correspondían a labio y paladar hendido y 347 a paladar hendido aislado. Reportaron una tasa de prevalencia de 5,7 por 10.000 nacimientos. La prevalencia de labio y paladar hendido fue más alta en los defectos de múltiples sistemas y en las anomalías cromosómicas⁶⁶.

También en el 2006 en China, Zhou y colaboradores, evaluaron a 7812 pacientes con labio y paladar hendido para estudiar las malformaciones asociadas. Los resultados que reportaron fueron en general que el 2,89% de los pacientes presentaba anomalías oro faciales asociadas. La frecuencia de malformaciones asociadas en pacientes con LPH (3,35%) fue superior a la de los pacientes con LH (2,24%) y PH (2,22%)⁶⁷.

En el 2009, Beriaghi y colaboradores realizaron una investigación para evaluar las malformaciones asociadas en pacientes con hendidura orofacial en el Hospital

Nacional de Investigación de Niños, desde enero de 1980 a febrero de 2000. Se revisaron las historias clínicas de 1127 pacientes de la clínica de labio y paladar hendido, se dividieron los pacientes en dos grupos, el primer grupo corresponde a pacientes con paladar hendido y el segundo a pacientes con labio hendido con o sin paladar hendido. El 47.2% tenían paladar hendido y un 52.8% presentaban labio hendido con o sin paladar hendido. Un 32.2% de los casos estaban asociados a malformaciones congénitas. Las malformaciones en la región facial fueron las más comunes, seguidas por el sistema nervioso central, cardiovascular y esquelético. Las malformaciones congénitas fueron más frecuentes en los pacientes con paladar hendido (38.7%), que en los pacientes de labio hendido con o sin paladar hendido donde la prevalencia fue de 26.4%. De las malformaciones diagnosticadas, el 63,1% correspondían a anomalías sindrómicas, mientras que el 36,9% eran no sindrómicas⁶⁸.

Venkatesh también reporto en 2009 un estudio de anomalías asociadas con hendiduras en un centro de atención terciaria en la India, 2600 pacientes con hendiduras fueron analizados en el Centro de Hendiduras Craneofaciales de la Universidad Sri Ramachandra. De los 2600 pacientes, 198 se habían asociado a anomalías. Las anomalías asociadas fueron más frecuentes en pacientes con LPH (32%) que en los pacientes con LH aislado (11%) o en pacientes con PH aislado (22%). Los órganos más frecuentemente afectados con anomalías asociadas fueron los ojos (49), el oído (34), el corazón (33), el miembro superior (22), la extremidad inferior (17), los genitales (22), la mandíbula (17), retraso mental (12), las fisuras craneofaciales (10), el cráneo (10), la lengua (9), retraso del crecimiento (2), de la piel y del pelo (1). Un porcentaje significativo de los pacientes (36%, 72/198) con anomalías asociadas eran sindrómicos. Los síndromes más comunes fueron el síndrome de Van der Woude, el síndrome de displasia facial media y la Secuencia de Pierre Robin⁶⁹.

En 2011, Sekhon y colaboradores realizaron un estudio sobre la asociación de anomalías congénitas asociadas con LPH en un grupo de 1623 pacientes y

documentaron que solo un total de 240 pacientes (14.8%) tenían asociación con anomalías y solo 34 pacientes (2%) pertenecían a síndromes cromosómicos, siendo estos últimos más frecuentes en el grupo de PH⁴.

En Japón en el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2013, se llevaron a cabo dos estudios simultáneos para conocer la asociación de LPH con malformaciones congénitas. En el primero se incluyeron únicamente 92 pacientes con labio y paladar hendido o paladar hendido y se efectuó en las unidades de cuidados intensivos neonatales de la ciudad de Oita. En el segundo fueron incluidos 16, 452 pacientes con labio hendido, labio y paladar hendido o paladar hendido de las instalaciones de cirugía oral, cirugía plástica e instalaciones de ginecología y obstetricia de todo Japón. Los resultados de LPH asociado a malformaciones mostraron una incidencia de 19.8 % en todo Japón comparado con él 41.3% de la ciudad de Oita, en cuanto a su asociación con la enfermedad cardiaca congénita un 6.8% frente a 21.7 y para las anomalías cromosómicas un 0,5% frente a 16,3%. Según los resultados la presencia de malformaciones asociadas a LPH en la Ciudad de Oita es similar a las encuestas epidemiológicas internacionales pero comparado con la incidencia de Japon es mayor⁷⁰.

CAPÍTULO 2

Planteamiento del problema

El manejo integral de los pacientes con LPH amerita abordar todas las posibilidades de su presentación clínica. En la literatura se han reportado además de las diferentes formas en que se presenta esta anomalía, más de 200 síndromes asociados a esta condición congénita, sin embargo estos reportes se centran en poblaciones de estudio de otros países, en la población mexicana no se han realizado estudios recientes en los cuales se reporte la prevalencia de síndromes asociados con LPH.

Justificación

El LPH a menudo se presenta de manera aislada, sin embargo, se ha reportado y estudiado ampliamente su asociación con otras malformaciones congénitas. Cuando un paciente ingresa a la Clínica de Atención Integral de Pacientes con LPH (CAIPLPH), de la ENES León se le realiza un diagnóstico integral, no solamente el diagnóstico de la hendidura orofacial. En este momento se han detectado anomalías presentes en los pacientes que implican un estudio más amplio para establecer el diagnóstico integral, el cual en ocasiones ha dado lugar a establecer la posibilidad de que los pacientes presenten anomalías sindrómicas, las cuales implican un manejo diagnóstico y terapéutico específico.

Reportar la prevalencia y las características de los síndromes que se han identificado en la CAIPLPH ofrecerá información clínica epidemiológica importante para los sectores relacionados en la atención de este grupo de pacientes.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de los síndromes presentes en los pacientes con labio y paladar hendido de la CAIPLPH de la ENES León?

Objetivo General

Identificar la prevalencia y las características clínicas de los síndromes asociados a labio y paladar hendido en la población de la CAIPLPH ENES León en el periodo comprendido del año 2013 a 2016.

Objetivos específicos

- Describir la prevalencia de los síndromes que se han reportado en la CAIPLPH ENES León.
- Describir las características clínicas de síndromes asociados con LPH en un grupo de pacientes tratados en la CAIPLPH ENES León.
- Describir las características perinatales de los pacientes que presentan síndromes en la CAIPLPH

Hipótesis

Existe una prevalencia de síndromes en pacientes con LPH mayor al 15 %

CAPÍTULO 3

Metodología

Diseño del estudio

Transversal

Universo del trabajo

Pacientes de la Clínica de Atención Integral de Pacientes con LPH, de la ENES León.

Tamaño de muestra

10 pacientes que se diagnosticaron con síndromes en un universo de 385 pacientes de la CAIPLPH, ENES León.

Desarrollo del proyecto

El registro de los pacientes se realizó en la Clínica de atención integral de pacientes con LPH de la ENES UNAM, ahí se obtiene una historia clínica que incluye ficha de identificación, antecedentes prenatales, antecedentes perinatales, antecedentes personales patológicos, antecedentes personales no patológicos, padecimiento actual y un examen físico.

El presente reporte se realizó en el mes de enero de 2017 y comprendió a todos los pacientes que forman parte de la CAIPLPH de la ENES León registrados desde 2013 hasta 2016.

Diseño de análisis de resultados

Los resultados serán descriptivos.

Implicaciones éticas

El presente proyecto, actualmente, cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la ENES Unidad León, UNAM. Cada paciente que sea registrado para participar en este proyecto de investigación contará con un consentimiento informado en donde se expone claramente el diagnóstico y plan de tratamiento.

CAPÍTULO 4

Resultados

Prevalencia de síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León.

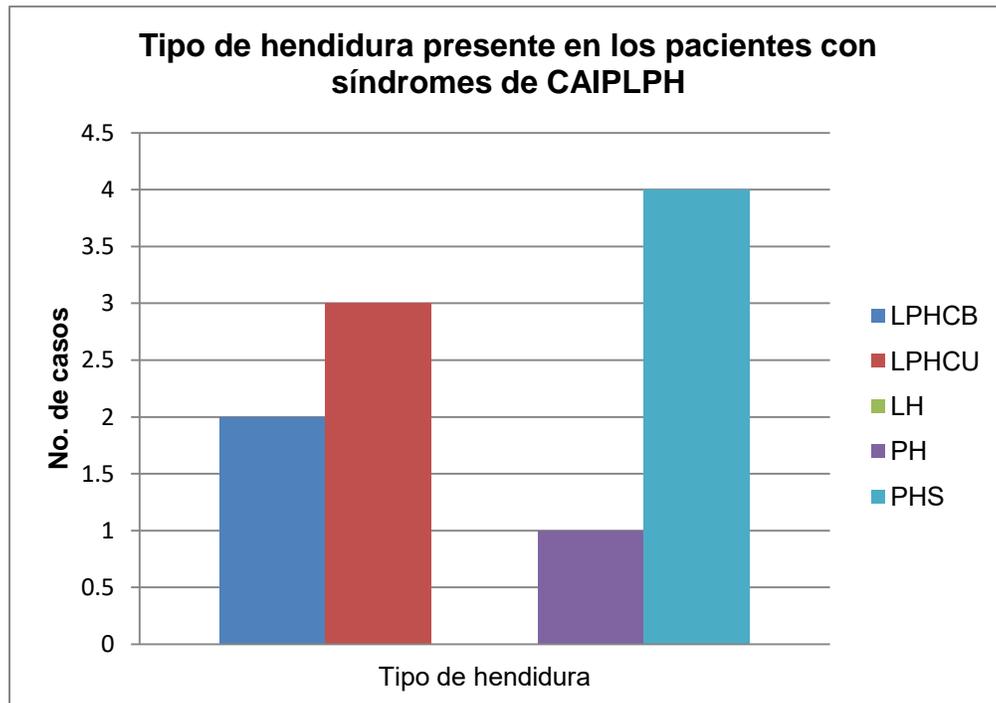
La muestra estuvo conformada por un total de 385 pacientes, todos pertenecientes a la CAIPLPH de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León. Todos estos pacientes fueron ingresados a la CAIPLPH en el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2016.

La prevalencia total de síndromes asociados con hendiduras de LPH en los 385 pacientes de la CAIPLPH fue de 2.59% (10 casos). Los pacientes con síndromes asociados a LPH se pueden clasificar de la siguiente manera: 4 pacientes del sexo masculino y 6 pacientes del sexo femenino. Los síndromes asociados a LPH que se presentaron en estos 10 pacientes los podemos encontrar en la tabla 16.

Tabla 16. Síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH ENES León

Síndrome asociado	No. De casos	Sexo Femenino	Sexo Masculino
Pierre Robin	2	2	
Down	2		2
Displasia Fronto Nasal	1	1	
Turner	1	1	
Rapp Hodgkin	1		1
Treacher Collins	1	1	
Goldenhar	1	1	
Malpuech	1		1
Total	10	6	4

La asociación entre el tipo de hendiduras y la presencia de síndromes fue la siguiente: 5 pacientes presentaron síndromes asociados a LPH y 5 pacientes presentaron síndromes asociados con PH, ningún paciente presentó síndromes asociados a LH aislado (Gráfica 5).



Gráfica 5. Distribución del tipo de hendidura presente en los pacientes con síndromes de CAIPLPH. LPHCB= Labio y paladar hendido completo bilateral, LPHCU= Labio y paladar hendido completo unilateral, LH= Labio hendido, PH= Paladar hendido, PHS= Paladar hendido Secundario (Fuente: elaboración propia).

En la tabla 17 se muestra el tipo de hendidura presente en cada síndrome asociado a LPH, el paladar hendido secundario fue el tipo de hendidura más frecuente presentándose en los 2 casos de secuencia de Pierre Robin, en 1 de los casos de síndrome de Down y 1 en el de síndrome de Turner, mientras que el paladar hendido aislado solo se presentó en el síndrome de Treacher Collins. El labio y paladar hendido completo unilateral se presentó en el otro caso de síndrome de Down, en el síndrome de Goldenhar y Malpuech. El labio y paladar hendido completo bilateral se manifestó en la displasia fronto nasal y en el síndrome de Rapp Hodgkin.

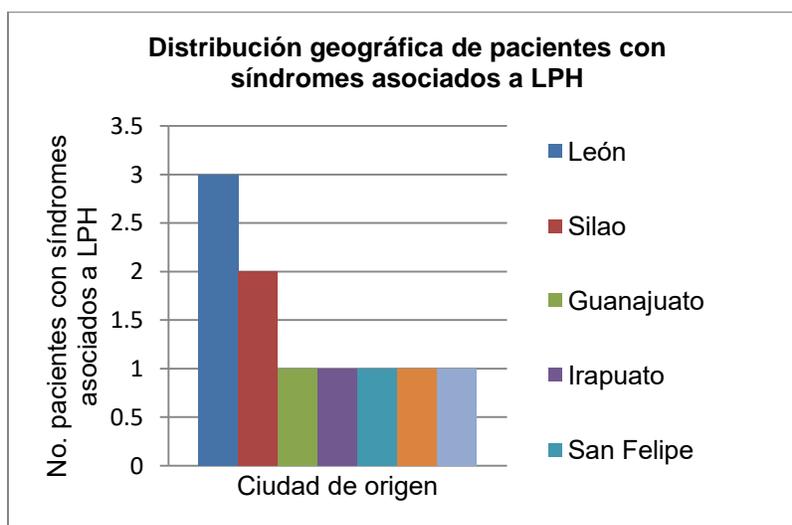
Tabla 17. Síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH ENES León

Síndrome asociado	TIPO DE HENDIDURA			
	LPHCB	LPHCU	PH	PHS
Pierre Robin				2
Down		1		1
Displasia Fronto Nasal	1			
Turner				1
Rapp Hodgkin	1			
Treacher Collins			1	
Goldenhar		1		
Malpuech		1		
Total	2	3	1	4

LPHCB= Labio y paladar hendido completo bilateral, LPHCU= Labio y paladar hendido completo unilateral, LH= Labio hendido, PH= Paladar hendido, PHS= Paladar hendido Secundario.

Características clínicas y perinatales de los pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León.

De acuerdo a la procedencia geográfica de los pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León, la mayoría de los casos fueron pacientes originarios de León (3), Silao (2), Guanajuato (1), Irapuato (1), San Felipe (1), San Francisco del Rincón (1) y Cuerámara (1). La distribución geográfica se observa en la gráfica 6.



Gráfica 6. Distribución geográfica según la procedencia de los pacientes con síndromes asociados a LPH de la CAIPLPH (Fuente: elaboración propia).

Dentro del grupo de pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León, se observó que el rango de edad de los padres de los pacientes al momento de la concepción fue de 15 a 39 años, con una media de 25.4 años, mientras que el rango de edad de las madres fue de 15 a 29 años, con una media de edad de 21.5 años.

Respecto a los antecedentes prenatales, solo la madre de un paciente del grupo de pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León presentó traumatismo durante el primer trimestre de embarazo, 2 madres presentaron amenaza de aborto durante el periodo gestacional, 5 madres de estos pacientes cursaron con infección de vías urinarias y solamente 2 de este grupo de madres de pacientes no presentaron ninguna complicación durante el embarazo.

En cuanto a antecedentes heredofamiliares, 5 de los pacientes con síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, Unidad León, no refirieron tener antecedentes de LPH, mientras que los 5 restantes refirieron antecedentes de parte de familiares directos (abuela paterna) y familiares indirectos (tío paterno, tía materna, primos secundarios maternos, prima hermana materna).

Discusión

Esta investigación tuvo como propósito determinar la prevalencia de síndromes asociados a LPH en la CAIPLPH de la ENES, unidad León. Los resultados obtenidos en el presente estudio guardan similitudes y diferencias con los reportados en la literatura, sin embargo estos se pueden justificar debido al tamaño de la muestra.

Milerad y col, 1997 evaluaron en Estocolmo, Suecia, a un grupo de 616 pacientes con LPH, de los cuales solo el 21% estuvo asociado a algún tipo de síndrome. El tipo de hendidura que resultó ser más frecuentemente asociado fue LPH, más que PH o LH⁶¹. Venkatesh en el 2009 obtuvo resultados similares con respecto al tipo de hendidura que más frecuentemente está asociado a síndromes (32% para

LPH) ⁶⁹. En el presente estudio, se observó una prevalencia de 2.59% en una muestra menor. Sin embargo, el tipo de hendidura labiopalatina que se asoció en mayor porcentaje a síndromes fue LPH (50%). También es importante señalar que en este estudio no se observó la presencia de algún síndrome en pacientes con LH aislado, sin embargo, Venkatesh reportó 11% de casos de LH aislado con síndromes lo cual puede deberse al gran tamaño de su muestra.

En un estudio llevado a cabo en Portugal por Duarte y Leal (1999), se reportó una prevalencia de 10.56% (30 pacientes) de síndromes asociados a LPH en un grupo de 284 pacientes⁶³. Esta prevalencia es muy alta considerando el tamaño de su muestra que es inferior al tamaño de la muestra de este estudio. Ellos enlistaron los síndromes asociados a LPH que encontraron en su muestra, los cuales fueron: secuencia Pierre Robin (19 casos), síndrome orofaciodigital II (1 caso), osteogénesis imperfecta (1 caso), síndrome de Apert (1 caso), síndrome pterigium poplíteo (1 caso), síndrome de Van Der Woude (1 caso), síndrome del maullido de gato (1 caso), trisomía 21 (1 caso), síndrome alcohólico fetal (1 caso), síndrome de rubeola congénita (2 casos) y síndrome de VACTERL (1 caso). Dichos autores reportaron el PHS como el tipo de hendidura más frecuentemente asociado a síndromes, principalmente a la secuencia de Pierre Robin. Un hallazgo importante y similar de la presente investigación es que el 40% de los casos estuvo asociado a paladar hendido secundario, lo cual es pertinente con las características clínicas de los síndromes que se observaron en este estudio.

Stoll y col en el 2000, reportaron 460 pacientes con LPH de los cuales solo el 36.7% estuvo asociado a malformaciones, las malformaciones estuvieron asociadas principalmente a PH (46,7%), seguido de LPH (36,8%) y LH (13,6%) ⁶⁵. Resultados similares reportaron Beriaghi y col (2009)⁶⁸ y Sekhon y col (2011)⁴, con mayor incidencia de síndromes asociados en pacientes con PH aislado. En el estudio que realizamos solo el 10 % de los casos corresponde a PH aislado.

La tasa de prevalencia de defectos congénitos reportada en otro estudio realizado en 2006 por Vallino-Napoli y col, fue de 5.7 en 10 000. Estos autores también reportaron el PH como la hendidura mayormente asociada (347 casos de 646), mientras que los 299 casos restantes presentaron LPH⁶⁶.

También en el 2006 Zhou y col, reportaron una prevalencia de 2.89% de anomalías asociadas a LPH⁶⁷, coincidiendo con Milerad y col y con nuestro estudio en que la hendidura principalmente asociada a Síndromes es LPH.

La bibliografía referida en este documento, se enfoca principalmente en reportar la prevalencia de las anomalías asociadas a LPH en sus diferentes tipos, e indica, en algunos casos, el grado del compromiso sistémico de estas anomalías. Sin embargo, es muy limitada la información referente a las características perinatales de los pacientes afectados. En este estudio, se observó que la edad de ambos padres de los pacientes con síndromes asociados a LPH al momento de la concepción fue de menos de 40 años. También existe un antecedente heredo familiar de LPH en 5 de los pacientes con síndromes asociados a LPH y antecedentes de infección de vías urinarias en el periodo gestacional de 5 pacientes con síndromes asociados a LPH.

Con estos antecedentes, frente a pacientes con labio y paladar hendido se debe realizar un estudio clínico completo para poder estar en posibilidad de brindar un diagnóstico definitivo y determinar si las hendiduras labio palatinas corresponden a un hecho aislado o si forman parte de algún síndrome de mayor complejidad, que incluso ameriten un tratamiento distinto o complementario.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren una baja prevalencia de síndromes en los pacientes de LPH de la ENES, ya que solo fueron identificados 8 síndromes en 385 casos, esto puede deberse al tamaño de la población estudiada

ya que la mayoría de los resultados reportados en la literatura tienen una población de estudio de mayor tamaño y de periodos de tiempo más prolongados.

Actualmente en la literatura médica es fácil encontrar una extensa variedad de Síndromes polimalformativos que pueden expresar en sus características clínicas algún tipo de hendidura labial o palatina en sus distintos grados de severidad.

La historia clínica y la exploración física integral son elementos básicos para la identificación de anomalías locales o sistémicas que pueden ser manifestaciones de síndromes.

El estudio de las características de una población de pacientes con LPH asociado a síndromes ofrece información importante a los sectores involucrados en la atención integral del LPH.

Referencias bibliográficas

1. Bedón M, Villota LG. Labio y paladar hendido tendencias actuales en el manejo exitoso. Archivos de Medicina (Col). 2012; 12 (1): 107-119.
2. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. Eur J Orthod. 2004 Feb; 26(1): 7-16.
3. Corbo MT, Marimón ME. Labio y paladar fisurados. Aspectos Generales que se deben conocer en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr. 2001; 17(4): 379-85.
4. Sekhon PS, Ethunandan M, Markus AF, Krishnan G, Rao CB. Congenital anomalies associated with cleft lip and palate-an analysis of 1623 consecutive patients. Cleft Palate Craniofac J. 2011 Jul; 48(4): 371-378.
5. Nazer J, Ramírez MC, Cifuentes L. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Rev Med Chil. 2010; 138: 567-572.
6. Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. Pediatrics. 2011 May; 127(5): 936–948.
7. Hennekam R, Krantz I, Allanson JE. Gorlin's Syndromes of the Head and Neck. 5ª ed. USA: Oxford University Press; 2010.
8. Sevilla-Paz RM, Flores S, Rojas EG. Síndrome de Pierre Robin: reporte de un caso. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2013; 4(1): 58-62.

9. Wan T, Chen Y, Wang G. Do patients with isolated Pierre Robin Sequence have worse outcomes after cleft palate repair: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015 Aug; 68(8): 1095-1099.
10. Márquez M. El equipo multidisciplinario en la hendidura labio palatina - Revisión bibliográfica. *Acta Odontol Venez*. 2013; 51(3).
11. Morovic CG. Manejo actual en síndrome de Pierre Robin. *Rev Chil Pediatr*. 2004; 75 (1); 36-42.
12. Suárez E, López D, Sanz H. SÍNDROME DE PIERRE ROBÍN. *Gac Med Bol*. 2010; 33(1): 38-43.
13. Bush PG, Williams AJ. Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *Br J Plast Surg*. 1983; 36: 434-437.
14. Marques IL, Sousa TV, Carneiro AF, Peres SP, Barbieri MA, Bettiol H. Robin sequence: a single treatment protocol. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(1): 14-22.
15. Redett RJ, Hopkins J. Guía para entender el secuencia pierre robin. Children's Craniofacial Association, Dallas, TX. 2011. Disponible en http://www.ccakids.com/assets/syndromebk_pierrero bin_esp.pdf
16. Aviña JA, Hernández DA. Síndrome de Stickler: desprendimiento de retina, sordera neurosensorial y paladar hendido. Reporte de un caso. *Rev Peru Pediatr*. 2007; 60 (2): 122-125.
17. Snead MP, Yates JR. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999 May; 36(5):353-359.

18. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan; 90(1):1-18.
19. Lenyoun E, Lampert J, Xipoleas G, Taub P. Salvage of calvarial bone graft using acellular dermal matrix in nasal reconstruction and secondary rhinoplasty for frontonasal dysplasia. *J Craniofac Surg*. 2011 Jul; 22(4):1378-82.
20. Ramírez J, Castro D, Ramírez J, Saldarriaga W, Isaza C. Displasias: Frontonasal y Frontofacionasal. Reporte de casos. *Salud Uninorte*. 2015; 31 (3): 658-664.
21. Uz E, Alanay Y, Aktas D, Vargel I, Gucer S, Tuncbilek G, et al. Disruption of ALX1 causes extreme microphthalmia and severe facial clefting: expanding the spectrum of autosomal-recessive ALX-related frontonasal dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2010 May 14; 86(5):789-796.
22. Verloes A, Gillerot Y, Walczak E, Van Maldergem L, Koulischer L. Acromelic frontonasal "dysplasia": further delineation of a subtype with brain malformation and polydactyly (Toriello syndrome). *Am J Med Genet*. 1992 Jan 15; 42(2):180-183.
23. Dubey SP, Garap JP. The syndrome of frontonasal dysplasia, spastic paraplegia, mental retardation and blindness: a case report with CT scan findings and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Aug 11; 54(1):51-57.
24. Castillo S, Youlton R, Rojas J, Rivera L. Síndrome de Fisura Media del rostro. *Rev Chil Pediatr*. 1983 Dec; 54 (6): 417- 421.

25. García P, Hernández A, Torrelo A. Displasias ectodérmicas: revisión clínica y molecular. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(6):451-470.
26. Castro R, Chávez M, Catacora J, Ballona R, Cáceres H. HAGA SU DIAGNÓSTICO ¿Qué síndrome es? . *Dermatol Pediatr Lat.* 2005; 3(1): 62-65.
27. Tosun G, Elbay U. Rapp-Hodgkin syndrome: clinical and dental findings. *J Clin Pediatr Dent.* 2009; 34(1):71-75.
28. Bougeard G, Hadj-Rabia S, Faivre L, Sarafan-Vasseur N, Frébourg T. The Rapp-Hodgkin syndrome results from mutations of the TP63 gene. *Eur J Hum Genet.* 2003 Sep; 11(9):700-704.
29. Crum CP, McKeon FD. p63 in epithelial survival, germ cell surveillance, and neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 349-371.
30. Motil KJ, Fete TJ. Growth, nutritional, and gastrointestinal aspects of ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip and/or palate (AEC) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Sep; 149(9):1922-1925.
31. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011; 12(3): 167–178.
32. Bree AF, Agim N, Sybert VP. Ectodermal Dysplasias. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2012. p. 142.

33. Castro I. El síndrome de down en el siglo XXI. *Enfermería Actual en Costa Rica*. 2007; 5(11).
34. Guízar J. *Genética Clínica: Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. 3a ed. Manual moderno; 2001.
35. Scully C, Langdon J, Evans J. SPECIAL REVIEW Marathon of eponyms: 4 Down syndrome. *Oral Diseases*. 2009; 15: 434–436.
36. Sierra MC, Navarrete E, Canún S, Reyes AE, Valdés J. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014; 71(5): 292-297.
37. Orkar KS, Ugwu B, Momoh J. Cleft lip and palate: The Jos experience. *East Afr Med J*. 2002 Oct; 79(10): 510-513.
38. Lewis E, Kritzinger A. Parental experiences of feeding problems in their infants with Down syndrome. *Down Syndrome. Downs Syndr Res Pract*. 2004; 9(2): 45-52.
39. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015; 58: 674-680.
40. Barreda AC, González I, Gracia R. Síndrome de Turner. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:218-27.
41. Saenger P, Albertsson K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7): 3061- 3069.

42. Acosta S. Pterigium colli y su reconstrucción. Rev Chil Cir. 2014 Dec; 66(6): 599- 602.
43. Hernández C, Torres A, Álvarez L, López-Collada V, Murguía-Peniche T. Síndrome de Turner. Experiencia con un grupo selecto de población mexicana. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013; 70(6):467-476.
44. Lapunzina P. Mecanismos genéticos en el síndrome de Turner. En: Actualización en Endocrinología Pediátrica XVIII Curso Postgrado SEEP. Madrid: Pulso ediciones, S.L; 2012. p. 15-24.
45. Román R, Vallejos ME, Muñoz M, Schneider R, Youlton R, Henriquez C, et al. Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. Rev Med Chil. 2002; 130 (9): 977-984.
46. Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Nov; 73(11): 1564-1567.
47. López ME, Bazán C, Lorca IA, Chervonagura A. Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turner syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Aug; 94(2):196-204.
48. Cuesta V, Tuesta-Da O, Silva C. Tratamiento multidisciplinario del Síndrome de Goldenhar. Reporte de caso. Rev. Estomatol Herediana. 2013; 23(2): 89-95.
49. Soto N, Encalada P. Síndrome de Goldenhar asociado a fisura labio alveolo palatina. Reporte de un caso. J Oral Res. 2012; 1(2): 81-85.

50. De la Barca M, Paz A, Ocaña MA, Atienza L. Displasia oculoauriculovertebral o Síndrome de Goldenhar. Estudio multidisciplinario de un caso clínico. *Rev cubana Oftalmol.* 2001; 14(1): 42-46.
51. Kershenovich R, Garrido LM, Burak A. Síndrome de Goldenhar: Reporte de un caso. *Acta médica Grupo Ángeles.* 2007; 5(4):214-220.
52. Pollo JM, Álvarez M, Torres AY, Placeres JF, Morales D. Síndrome de Treacher-Collins. Presentación de un caso. *Rev Méd Electrón.* 2014; 36(2): 211- 216.
53. León HG, Saucedo A. Síndrome de Treacher Collins. Reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77(4); 159-163.
54. Leyva JC, Mallarino G. Síndrome de Treacher Collins: revisión de tema y presentación de caso. *Univ. Méd. Bogotá.* 2014; 55 (1): 64-70.
55. Gutiérrez A, De la Teja E, Duran A, Posadas G. Complicaciones de la extubación en pacientes con vía respiratoria de difícil acceso. Informe de un caso con síndrome de Treacher-Collins. *Acta Pediatr Mex.* 2005; 26(5):250-256.
56. Crisponi G, Marras A, Corrias A. Two Sibs With Malpuech Syndrome. *Am J Med Genet.* 1999; 86: 294-299.
57. Priolo M, Ciccone R, Bova I, Campolo G, Laganà C, Zuffardi O. Malpuech syndrome: broadening the clinical spectrum and molecular analysis by array-CGH. *Eur J Med Genet.* 2007; 50(2):139-143.
58. Finn SM, Lynch SA. Malpuech syndrome: Facial features in the absence of clefting. *Clin Dysmorphol.* 2006 Nov; 15(4): 243-244.

59. Kerstjens-Frederikse WS, Brunner HG, Van Dael CM, Van Essen AJ. Malpuech Syndrome: three patients and a review. *Am J Med Genet A*. 2005 May 1; 134(4):450-3.
60. Chinen Y, Naritomi K. Malpuech facial clefting syndrome in a Japanese boy with cardiac defects. *Jpn J Hum Genet*. 1995 Dec; 40(4):335-338.
61. Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics*. 1997 Aug; 100(2 Pt 1):180-186.
62. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998 Jan; 35(1):40-45.
63. Duarte R, Leal MJ. The range of congenital malformations associated with cleft lip and palate. *Acta Med Port*. 1999 Apr-Jun; 12(4-6):147-154.
64. Rajabian MH, Sherkat M. An epidemiologic study of oral clefts in Iran: analysis of 1,669 cases. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000 mar; 37(2):191–196.
65. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000 Jan; 37 (1): 41-47.
66. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006 Sep; 43(5):571-576.
67. Zhou QJ, Shi B, Shi ZD, Zheng Q, Wang Y. Survey of the patients with cleft lip and palate in China who were funded for the surgery by the Smile Train program from 2000-2002. *Chin Med J*. 2006; 119(20):1695–1700.

68. Beriaghi S, Myers SL, Jensen SA, Kaimal S, Chan CM, Schaefer GB. Cleft lip and palate: association with other congenital malformations. *J Clin Pediatr Dent.* 2009; 33(3):207-10.
69. Venkatesh R. Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J Plast Surg.* 2009 Oct; 42: 51–55.
70. Koga H, Lida K, Maeda T, Takahashi M, Fukushima N, Goshi T. Epidemiologic Research on Malformations Associated with Cleft Lip and Cleft Palate in Japan. *PLoS One.* 2016 Feb 22; 11(2).