



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**CROMOSOMAS Y CROMOSOMOPATÍAS.  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA REGIÓN ORAL  
Y MAXILOFACIAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

DAVID JAIR ÁNGELES RAMOS

TUTORA: Esp. ÁGUEDA MARISOL ARELLANO FLORES

ASESORA: Mtra. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ



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.

*A mis padres, por su amor, paciencia, dedicación y esfuerzo*

*A Samuel y a Neftalí los motivo a que persigan sus sueños*

*A Jenifer que me ha brindado su apoyo y cariño en todo momento*

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	6
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES.....	7
CAPÍTULO 2 GENERALIDADES.....	10
2.1 Célula.....	10
2.2 Ciclo celular.....	12
2.3 Mitosis .....	15
2.4 Meiosis .....	17
2.5 Estructura del DNA .....	19
2.6 Dogma central de la biología molecular.....	21
CAPÍTULO 3 CROMOSOMAS.....	22
3.1 Clasificación de los cromosomas.....	24
3.2 Cromosomopatías ... ..	25
3.2.1 Anomalías de número.....	25
3.2.2 Anomalías estructurales.....	26
3.3 Causas de las cromosomopatías.....	30
CAPÍTULO 4 SÍNDROMES CON MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES DE LAS CROMOSOMOPATÍAS Y SU TRATAMIENTO DE LA REGIÓN ORAL Y MAXILOFACIAL.....	31
4.1 Alteraciones numéricas con tratamiento en cirugía oral y maxilofacial.....	31
4.1.1 Trisomía 21 (síndrome de Down).....	31
4.1.2 Trisomía 13 (Síndrome de Patau).....	34
4.2 Alteraciones numéricas sin tratamiento en cirugía oral y maxilofacial.....	35
4.2.1 Trisomía 18 (Síndrome de Edwards).....	35
4.2.2 Monosomía X (Síndrome de Turner).....	36
4.2.3 Trisomía XXY (Síndrome de Klinefelter).....	38

4.3 Anomalías estructurales con tratamiento en cirugía oral y maxilofacial .....	39
4.3.1 Síndrome de delección 4p (Síndrome de Wolf Hirschhorn).....	39
4.3.2 Acrocefalosindactilia Tipo I ( Síndrome de Apert).....	40
4.3.3 Disostosis craneofacial tipo I (Síndrome de Crouzon).....	43
4.3.4 Disostosis mandibular (Síndrome de Treacher Collins).....	44
4.3.5 Síndrome de microdelección 22q 11.2 (Síndrome velocardiofacial).....	47
4.3.6 Secuencia de Pierre Robin.....	48
4.3.7 Labio y/o paladar hendido.....	52
CAPÍTULO 5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	58
5.1 Cariotipo.....	58
5.2 Fluorescence in situ hybridization (FISH).....	60
5.3 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).....	61
5.4 Array comparative genomic hybridization (aCGH).....	62
CAPÍTULO 6 PREVENCIÓN.....	63
6.1 Asesoramiento genético.....	63
6.2 Diagnóstico prenatal.....	63
CONCLUSIONES.....	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
ANEXO.....	71

## INTRODUCCIÓN

Actualmente los avances genéticos marcan el rumbo de la medicina en general, pues se sabe que dentro del genoma se encuentra codificado cada rasgo particular que determina las características de los seres vivos, algunas son observables y se denominan en conjunto fenotipo, por ejemplo: especie, color de piel, estatura, complexión, etc.; y algunas no observables a simple vista, como son: respuesta a factores externos, por ejemplo: medicamentos y alimentos. También están incluidos en el genoma los factores relacionados con el envejecimiento y muerte celular. Toda esa información se encuentra codificada en el DNA (ing. Deoxyribonucleic acid), el cual tiene una estructura bicatenaria. Se encuentra disperso en el núcleo celular durante la interfase, pero se condensa notablemente al pasar a la fase de división. Es en la fase de división cuando se pueden observar los cromosomas, que en humanos son 46 en las células somáticas y 23 en las células sexuales.

Todos los procesos por los que atraviesa el DNA se encuentran cuidadosamente regulados para no alterar el funcionamiento del organismo. Pero a veces existen alteraciones generadas por factores externos o simplemente ocurren de manera espontánea, dichas anomalías son heredadas a la descendencia, algunas permanecen silentes y no se expresan, otras desembocan en muerte del producto y algunas otras, en características físicas observables en los individuos que van desde leves a severas dependiendo de muchas causas.

Las alteraciones genéticas, se clasifican en 3: alteraciones monogénicas, alteraciones poligénicas y cromosomopatías. Estas últimas son el objeto de este trabajo en el que se detalla su clasificación y se exponen sus principales manifestaciones.

## **OBJETIVO**

Identificar las principales anomalías cromosómicas que tienen un efecto en el complejo maxilofacial, así como su diagnóstico y tratamiento.

## CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES

La genética (gr. *gen* = llegar a ser), es la ciencia que estudia la herencia biológica; es decir, analiza de forma científica las similitudes y diferencias de los seres vivos y la manera en que se transmiten.

En la antigüedad, destacan los escritos de Hipócrates (400 años a.C.). La llamada teoría de la Pangénesis establece que el material reproductivo (semen) se forma en todas las partes del cuerpo, tanto en las partes sanas como en las enfermas; y que todo este material se transmite de generación en generación.<sup>1</sup>

Aristóteles (350 años a. C.) cuestionó la teoría de Hipócrates, puesto que observó ciertas características que no eran transmitidas aparentemente a la prole, como las uñas, el color del pelo, la voz, la barba, etc. Argumentaba que el material reproductivo no se formaba en todo el cuerpo, sino que era formado por nutrientes que se conducían hacia el sendero reproductivo, además; argumentaba que la herencia paterna y materna no era proporcional, pensaba que la madre proporcionaba la materia prima y el padre algo que definía la forma que tendría el embrión. Hacia el siglo XVII Marcelo Malpighi propuso la teoría del homúnculo, la cual decía que los seres humanos estaban empacados en miniatura en los óvulos y solamente crecía. Otra corriente, establecía que el espermatozoide era el que contenía al individuo preformado.

Se tienen registros de entre los siglos XVIII y XIX, donde se demuestra que algunas veces, la pura observación puede ser usada para explicar ciertas condiciones hereditarias; como lo hizo Pierre Louis Mapertius en 1752 con la descripción de la polidactilia, en un estudio a una familia, de 4 generaciones. También Joseph Adams, en 1814, publicó un libro con el título "A treatise on the supposed hereditary properties of diseases", en el que se destaca la diferencia de los trastornos congénitos 'familiares' y 'hereditarios', llamados hoy día recesivos y dominantes, respectivamente. También datan de esta época, los estudios de Theodore Nichols Knight y John Gross; ellos precedieron el trabajo de Mendel, pero no tuvieron a bien tomar registros escritos de sus investigaciones. Mendel, por su parte,

presentó sus resultados ante la Asociación de Ciencias Naturales de Brün, en 1865, en los cuales se presentó el concepto de “factor” y cada uno de estos, era responsable de un rasgo determinado; sin embargo, su trabajo fue reconocido hasta el año 1900 cuando Carl Correns, Erich vonTschermak y Hugo de Vries analizaron el trabajo de Mendel de forma independiente. Hacia finales del siglo XIX, fueron observados los cromosomas.<sup>2</sup>

Es aceptado que la genética humana se inicia en el año de 1865 con las aportaciones de Mendel y la introducción de datos estadísticos para interpretarlas.<sup>1,3</sup>

En los inicios del siglo XX, se descubren los tipos sanguíneos ABO y se deduce que son hereditarios, también se descubrieron los grupos RH y se describió la incompatibilidad inmunológica de la madre RH negativa y el feto RH positivo.

En 1909, William Bateson acuñó el término genética para el nascente campo de la biología encargado de estudiar la herencia y sus variaciones.<sup>4, 2</sup> En ese mismo año, Archibald Garrod, demostró que cuatro enfermedades metabólicas son transmitidas por herencia (albinismo, alcaptonuria, cistinuria y pentosuria), Garrod fue el primero en reconocer que entre individuos existen diferencias bioquímicas que no conducen precisamente a enfermedad pero que poseen bases genéticas; sin embargo, sus trabajos no fueron reconocidos, pues no se tenía el conocimiento de la naturaleza de los genes ni el modo de su funcionamiento. También en 1909, se acuñó el término ‘gen’ al factor heredable del que hablaba Mendel.

En el siglo XX, gracias a los estudios en la mosca de fruta *Drosophila melanogaster*, se demostró que los genes están alineados en los cromosomas, lo cual condujo a la teoría cromosómica de la herencia, de Morgan en 1915.<sup>1</sup>

En 1927, se demostró que las mutaciones, pueden ser inducidas a través de radiaciones y de productos químicos. Sin embargo, aún no se esclarecía la definición certera de mutación.

En la década de 1920, se tenía una idea errónea de 'eugenesia'; es decir, eliminar los genes malos de las poblaciones humanas.

Hacia 1941, con los estudios realizados en el hongo *Neurospora*, se demostró que un gen es responsable de la formación de una enzima. En 1944, se observó que una cadena química (DNA) llevaba la información genética en las bacterias. Watson y Crick en 1953 publicaron un artículo en la revista Nature, el cual contenía la información acerca de la estructura del DNA que sigue siendo aceptada hasta nuestros días.<sup>5</sup>

El estudio de las hemoglobinas resultó útil para comprender los mecanismos y consecuencias de las mutaciones; y se descubre que estas son en mayor medida, sustituciones de un solo aminoácido y esto altera, en algunas ocasiones el producto final; pero también existen deleciones o pérdidas de material genético. Las investigaciones sobre las variantes de algunas enzimas ayudan a entender la variabilidad bioquímica de los individuos y explica situaciones como las reacciones particulares a ciertos medicamentos, creándose así el campo de la 'farmacogenómica'. De igual forma, se explican los polimorfismos genéticos, que, en conjunto con los factores ambientales, afectan en la susceptibilidad o resistencia del huésped hacia algunas enfermedades.<sup>1</sup>

Con los avances que propició el fin del proyecto Genoma humano en el año 2004, hoy día es posible analizar de manera rápida y precisa al material genético con técnicas de hibridación, micro arreglos o secuenciación de la próxima generación. Se pretende, que con los avances genéticos se cambie el paradigma médico de diagnóstico y tratamiento al de predicción y prevención, lo que implicará un notable avance en la capacidad para mejorar la salud del hombre.<sup>1</sup> Tabla 1 (anexo)

## **CAPÍTULO 2 GENERALIDADES**

### **2.1 CÉLULA**

Las células son las unidades funcionales y estructurales de los organismos vivos. Algunas funciones realizadas por los organismos son: protección, ingestión, digestión, absorción de metabolitos, eliminación de residuos, movimiento, reproducción y muerte; todos son reflejo de la actividad celular.<sup>6,7</sup>

Las células que se asemejan entre sí se agrupan para formar tejidos; los cuales, en conjunto forman órganos y estos a su vez forman sistemas. La tarea de cada uno de estos sistemas es específica; por ejemplo: la digestión, reproducción o respiración.

El cuerpo humano está formado por más de 200 tipos de células y aunque cada tipo realiza una función diferenciada, todas poseen características unificadoras y por lo tanto pueden describirse en términos generales. Se pueden describir mecanismos similares para sintetizar proteínas, transformar energía y mover sustancias esenciales hacia la célula; usan los mismos tipos de moléculas para contraerse y duplican su material genético de la misma manera. Cada célula está delimitada por una membrana bilipídica, posee orgánulos que le permiten realizar sus funciones sintetiza moléculas para ser usadas por ella misma o por otras células, produce energía y es capaz tener comunicación intercelular.

Las células pueden ser divididas en dos compartimientos que son: el citoplasma y el núcleo; además todas se hallan rodeadas por una matriz extracelular que contiene de manera general: agua, proteínas, iones extracelulares, entre otras sustancias.<sup>6</sup>

El citoplasma está compuesto en su mayoría por agua y en él se encuentran disueltas una gran cantidad de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas. Contiene a los orgánulos los cuales se clasifican en orgánulos membranosos y no membranosos; y al núcleo celular.<sup>7</sup>Figura 1

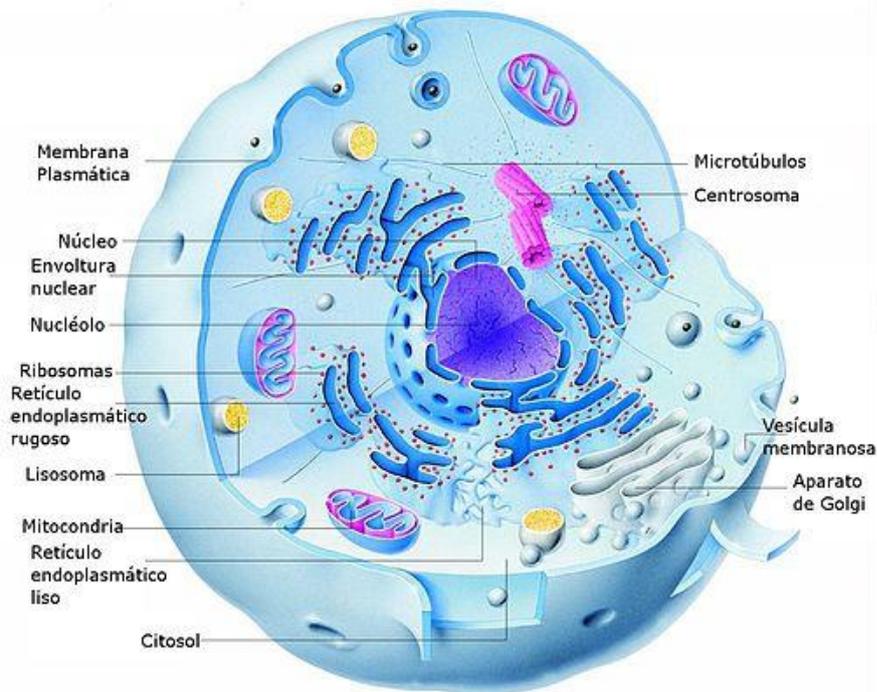


Figura 1 Estructura celular.<sup>8</sup>

Los orgánulos membranosos incluyen:

- **Membrana plasmática:** es una bicapa lipídica que actúa a manera de barrera entre el medio externo e interno de las células; por medio de diversos procesos, permite el intercambio de sustancias entre ambos compartimientos.
- **Retículo endoplásmico rugoso:** los ribosomas asociados con él le dan el aspecto rugoso característico, y en conjunto son encargados de la síntesis de proteínas.
- **Retículo endoplásmico liso:** su función es la síntesis de lípidos.
- **Aparato de Golgi:** lleva a cabo acciones como el empaquetamiento, modificación y clasificación de los lípidos y proteínas para su transporte.
- **Vesículas de transporte:** son compartimientos celulares encargados de endocitosis y exocitosis.

- **Lisosomas:** son el aparato digestivo de la célula, contienen enzimas digestivas; en ellos se degradan sustancias externas, como fármacos.
- **Mitocondrias:** encargadas de producir energía en forma de ATP (Adenosin trifosfato), para las diversas funciones celulares.
- **Peroxisomas:** orgánulos pequeños cuya función es producir y degradar de agua y de lípidos.
- **Núcleo:** es el orgánulo más grande y contiene al genoma, junto con las enzimas necesarias para realizar la duplicación y transcripción del material genético. Dentro de él se encuentra el nucléolo que es el sitio encargado de la síntesis del rRNA (ing. Ribosomal ribonucleic acid) y contiene a las proteínas reguladoras del ciclo celular.<sup>6</sup>

Los orgánulos no membranosos incluyen:

- a) **Citoesqueleto:** formado por microtúbulos, filamentos intermedios y filamentos de actina, los cuales se encargan de la estabilidad de la estructura celular y participan activamente en la división celular (microtúbulos).
- b) **Centriolos:** estructuras en forma de cilindro que se encuentran en el centro de organización de los microtúbulos (MTOC) o centrosoma.
- c) **Ribosomas:** se encuentran formados por dos subunidades de proteínas unidas por rRna.<sup>7</sup>

## 2.2 CICLO CELULAR

Representa una secuencia autorregulada de fenómenos que controla el crecimiento y la división celular <sup>6</sup>. De él surge el principio de la teoría celular (omnis cellula e cellula) que significa: todas las células se originan por división de las células ya existentes; y su principal objetivo es dar origen a células hijas genéticamente idénticas a la célula progenitora <sup>6</sup>. Lo cual indica que el ciclo celular juega un papel crucial para la renovación tisular además de la regeneración después de una herida.

Con base en la frecuencia de la división celular efectuada, las células se clasifican en:

1. **Poblaciones estáticas:** son aquellas células que han dejado de dividirse y que se encuentran en la fase G0 porque han sufrido diferenciación terminal. Por ejemplo: neuronas.
2. **Poblaciones estables:** representan a las células que rara vez se dividen, también se encuentran en la fase G0, pero mediante estímulos (generalmente ante una lesión) pueden reingresar al ciclo en G1 y volver a dividirse. Por ejemplo: células endoteliales y fibroblastos.
3. **Poblaciones renovables:** aquellas que están en división constante para compensar la pérdida continua de células. Se clasifican a su vez en:
  - a) De renovación rápida. Por ejemplo: células sanguíneas, células epiteliales.
  - b) De renovación lenta. Por ejemplo: células musculares lisas.

El tiempo que transcurre entre una división y otra es muy variable, dependiendo del tipo celular, pues hay células (renovación rápida), que tardan 24 horas en promedio entre dos mitosis subsecuentes y existen otras, (estáticas) que pueden tardar el tiempo de vida del organismo sin división. <sup>9</sup>

El ciclo celular tiene dos etapas principales: **interfase**, en la cual la célula crece y replica su DNA cromosómico y **mitosis**. <sup>9</sup>

La Interfase se subdivide en fase G1, S G2 en relación con el período de síntesis de DNA y estas preceden a la fase M propia de la mitosis.<sup>9</sup>

Figura 2

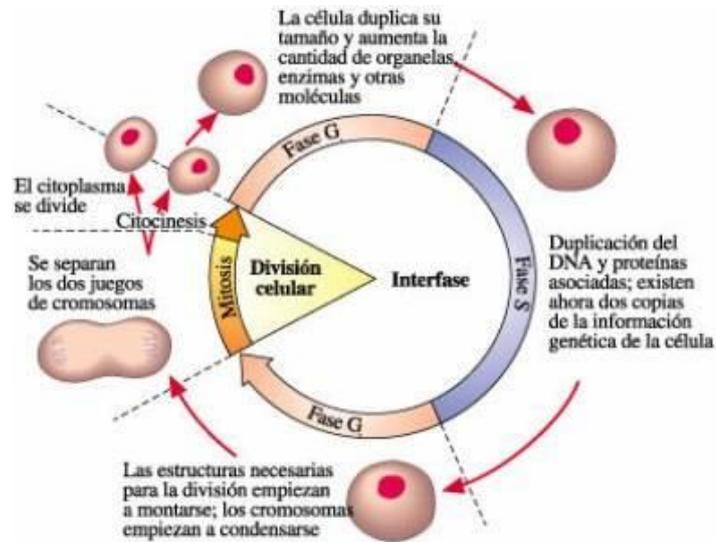


Figura 2 Ciclo celular. <sup>10</sup>

**FASE G1**(Ing., gap, espacio): Durante esta fase, la célula crece debido a que se producen síntesis de RNA, proteínas, así como otros componentes celulares.<sup>9</sup>

**FASE S:** En este periodo, la célula duplica su material genético (DNA), por lo que al final de esta fase, se tendrán 2 copias del DNA en el citoplasma de esa célula. además, se duplican el centrosoma celular (centro organizador de microtúbulos) y sus dos centriolos <sup>9</sup>.

**FASE G2:** Esta separa a las fases S y M. En ella se lleva a cabo un nuevo crecimiento celular y principalmente es un período de seguridad, puesto que la célula verifica que todo el DNA se ha duplicado correctamente antes de pasar a la mitosis. <sup>9</sup>

En la literatura se menciona una fase adicional: la G0, en esta las células han dejado de dividirse (células estáticas y estables) pero pueden regresar al ciclo celular (células estables) por medio de estímulos externos, por ejemplo, ante una lesión.

Durante la interfase el DNA se encuentra en su forma no condensada (cromatina) pero al iniciar la mitosis, el DNA se condensa en forma de cromosomas.<sup>9</sup>

## 2.3 MITOSIS

**Fase M:** Durante esta fase la célula se divide en dos células hijas, cada una con un juego de cromosomas idéntico al de la célula madre.<sup>9</sup>

Esta fase se divide en: **Profase, metafase, anafase y telofase.**

**Profase:** En la profase, los cromosomas se hacen visibles con el microscopio óptico, los cuales están formados por dos mitades iguales denominadas cromátides hermanas (formadas por la replicación del DNA) unidas mediante cohesina y cada cromosoma individual, conforma, junto con su contraparte un par homólogo. “El centrómero se distingue como una zona más estrecha. En cada cromátide, frente al centrómero, se encuentra un cinetocoro, el cual tiene función de anclaje para los microtúbulos durante la metafase.” “Durante esta fase los dos centrosomas comienzan a migrar hacia los polos opuestos de la célula gracias a la acción de los microtúbulos polares. Desde los dos centrómeros y hacia afuera se forma una gran cantidad de microtúbulos que en conjunto conforman el huso mitótico”.<sup>9</sup>

Hacia el final de la profase, se desintegra la membrana nuclear (nucleolema).

El huso mitótico está compuesto por tres tipos de microtúbulos.<sup>6</sup>

1. Microtúbulos cinetocóricos: se ubican desde el cinetocoro de cada cromátide hermana, hacia uno de los centrosomas, llevan a cabo su función de separación de las cromátides hermanas durante la anafase.
2. Microtúbulos astrales: ubicados alrededor de cada centrosoma formando una estructura en forma de estrella (áster).
3. Microtúbulos polares: se unen a cada centrosoma opuesto; es decir, de un polo a otro de la célula sin tocar a los cromosomas.<sup>9</sup>

**Metafase:** Durante esta fase, los cromosomas se encuentran condensados totalmente y gracias a la acción de los microtúbulos cinetocóricos en conjunto con sus proteínas asociadas, se hallan en la placa ecuatorial o también llamada, placa de metafase <sup>6</sup>; la cual coincide con el ecuador celular. En este sitio las fuerzas que actúan sobre los cinetocoros se equilibran.

**Anafase:** En este período, las cromátides hermanas se separan hacia polos opuestos de la célula y cada una se convierte en un cromosoma individual. Comienza con la degradación de las cohesinas que mantenían unidas a las cromátides.<sup>6</sup>

Posteriormente, las cromátides viajan hacia cada polo celular, gracias a la acción de los microtúbulos cinetocóricos y sus proteínas asociadas. También migran hacia cada polo celular, los demás componentes citoplasmáticos (Mitocondrias, retículo endoplásmico, lisosomas, etc.)

Por último, los polos celulares se alejan entre sí por la acción de los microtúbulos polares y astrales. En las células somáticas de los humanos, se ubican 46 cromosomas en cada polo celular.

**Telofase:** En esta fase tiene lugar la separación de las células hijas (citocinesis) debido a la formación de una estructura llamada anillo contráctil que mediante la interacción de proteínas contráctiles (actina y miosina) divide al citoplasma en 2, dando como resultado a 2 células con el número diploide (2n) de cromosomas. Previo a la citocinesis, ocurre la reintegración de la membrana nuclear, con la diferencia de que se forman 2 núcleos, uno en cada polo celular.<sup>6</sup>

Figura 3

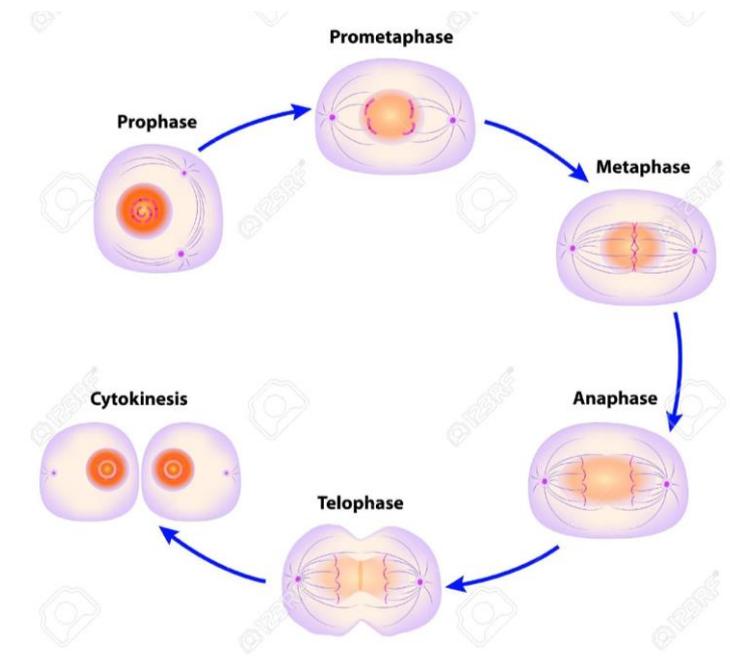


Figura 3 mitosis.<sup>11</sup>

## 2.4 MEIOSIS

La meiosis es un tipo de división celular efectuada por las células sexuales, y tiene como característica la formación de células hijas haploides ( $1n$ ) con la mitad del material genético (DNA) en relación con las células somáticas, esto es debido a que en la meiosis se producen dos divisiones nucleares y una división citoplasmática, con una sola fase de síntesis (S) del DNA; también existe recombinación de los cromosomas lo que da como resultado una diversidad genética infinita.<sup>6</sup>

Al igual que en la mitosis, la división celular está precedida por una fase G2 que controla la síntesis del DNA, la meiosis, también llamada división meiótica consta de 2 fases principales a saber: división meiótica I y división meiótica II; que, a su vez, cada una se divide en profase, metafase, anafase y telofase.<sup>9</sup> Figura 4

### División meiótica I

**Profase I:** representada por 5 períodos. **Leptoteno, cigoteno, diploteno, paquiteno y diacinesis.**

1. **Leptoteno:** los cromosomas, que en este momento tienen cada uno a dos cromátidos hermanos unidos por el centrómero, se

observan alargados, junto a su homólogo (uno de origen materno y uno paterno) y en contacto con la membrana nuclear.<sup>9</sup>

2. **Cigoteno:** se inicia la unión íntima entre ambos cromosomas homólogos (sinapsis), por medio de una estructura proteica denominada complejo sinaptonémico, la cual asemeja a una cremallera. En el caso del varón, los cromosomas sexuales (X e Y) forman sinapsis en escasos sitios de apareamiento, pues no se consideran cromosomas homólogos.<sup>9</sup>
3. **Paquiteno:** se termina la formación de sinapsis entre las regiones de apareamiento de ambos cromosomas homólogos y se encuentran tan condensados e íntimamente relacionados que asemejan a un solo cromosoma, por cada pareja de cromosomas. En este período tiene lugar la recombinación genética; es decir, se intercambian genes o hasta segmentos de cromosoma completos entre homólogos.
4. **Diploteno:** los cromosomas, comienzan a separarse, pero permanecen unidos en los sitios de recombinación; a estas uniones se les denomina “quiasmas”.<sup>6,9</sup>
5. **Diacinesis:** continúa la separación de los cromosomas, pero aún están unidos formando quiasmas, ahora se distinguen claramente los cromosomas con sus dos cromátides cada uno.

En el inicio de la profase desaparece el nucléolo, y al final de esta, desaparece la membrana nuclear.

**Metafase I:** los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula y forman la placa ecuatorial, los microtúbulos cinetocóricos se unen a los cinetocoros de cada cromosoma; o sea que cada cromosoma homólogo, con sus dos cromátides, se une a microtúbulos de un polo celular distinto. A diferencia de la mitosis, donde cada cromátide se une a microtúbulos de un polo distinto.

**Anafase I:** en esta fase, los cromosomas son separados hacia cada polo celular de manera aleatoria, lo cual contribuye con la variabilidad

genética. Al final de esta fase, cada polo celular contiene 23 cromosomas con dos cromátides cada uno.

**Telofase I:** se reconstituye una membrana nuclear en cada polo celular, cada núcleo posee 23 cromosomas.<sup>6,9</sup>

**División meiótica II:** esta fase es muy parecida a la mitosis, pero se diferencia por dar origen a células hijas haploides y que además no son genéticamente idénticas a la célula progenitora. En la anafase II; las cromátides que conforman a los cromosomas son separadas por su

centrómero, de forma tal que cada cromátide viaja a un polo opuesto. En la telofase, se produce una división celular que da origen a 4 células hijas; que en células sexuales masculinas reciben el nombre de espermátides y en las células sexuales femeninas, se originan 3 cuerpos polares y un oocito.<sup>6,9</sup>

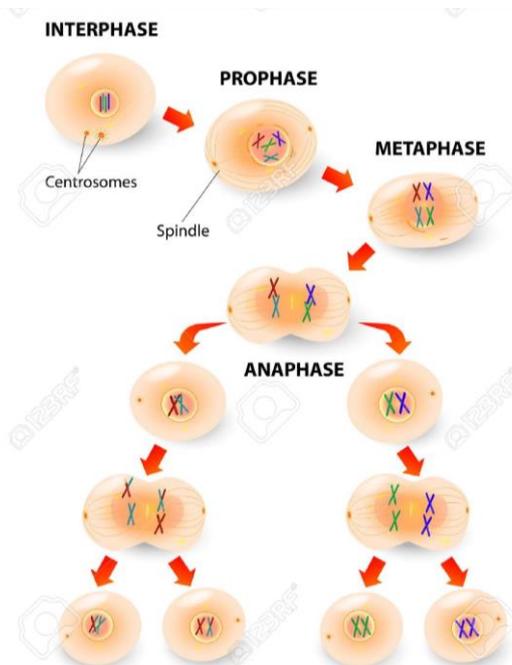


Figura 4 Meiosis.<sup>12</sup>

## 2.5 Estructura del DNA

El DNA es un polímero bicatenario de nucleótidos, que contiene la información genética de cada ser vivo. Cada nucleótido está formado por una base nitrogenada, un grupo fosfato (PO<sub>4</sub>) y un azúcar (la 2'-desoxirribosa).

Las bases nitrogenadas que forman parte del DNA son de 2 tipos:

- a) Purinas: adenina y guanina.
- b) Pirimidinas: citosina y timina.

La desoxirribosa (gracias a la cual tiene su nomenclatura el DNA) tiene en su estructura 5 carbonos, por lo que es una pentosa; en el carbono número 2, tiene ausencia de un átomo de oxígeno en comparación con la ribosa del RNA, por ello se le llama “desoxirribosa”. Posee en su estructura un extremo 5´ y un extremo 3´, gracias a la orientación de estos 2 extremos (5´ y 3´) el DNA es descrito en ese mismo sentido.

Los nucleótidos se encuentran unidos uno tras otro, mediante las desoxirribosas y los grupos fosfatos alternados, con las bases nitrogenadas hacia el centro. Es importante destacar la característica de que las bases adenina y timina de las cadenas complementarias se unen por medio de 2 puentes de hidrógeno; y la citosina se une con la guanina de la cadena complementaria por medio de 3 puentes de hidrógeno. La longitud del DNA se mide en pares de bases (pb).<sup>1</sup>

Ambas cadenas que forman la estructura del DNA están orientadas de forma antiparalela, es decir, la cadena “codificante” tiene el sentido 5´ a 3´, y la cadena complementaria tiene el sentido 3´ a 5´ leídas de izquierda a derecha.

En cuanto a la forma que describen ambas cadenas unidas, es una alfa – hélice. La cuál aumenta en complejidad conforme se suman elementos estructurales.

Los nucleosomas, son unidades estructurales formados por 146 nucleótidos de la doble hélice que se enrollan “con una vuelta y tres cuartos” en un núcleo proteico de 8 histonas; entre un nucleosoma y otro, se encuentra una novena histona cuya función es evitar que el nucleosoma gire o se deslice a través del DNA, la cantidad de nucleótidos que hay entre 2 nucleosomas es variable.

Seis nucleosomas agrupados, forman una estructura llamada solenoide, también conocida como “fibra de 30 NM”; por medio de la acción de factores epigenéticos, la fibra de 30 NM se condensa o se relaja para facilitar la replicación o la transcripción. Los solenoides, forman asas que están asociadas a una matriz proteica y “en conjunto forman rosetas de 18 asas que corresponden a los filamentos que se pueden distinguir con

el microscopio óptico de transmisión de los cromosomas mitóticos condensados”.<sup>1</sup>

Determinadas secuencias de nucleótidos dentro del DNA, que codifican para productos biológicamente útiles para las células, reciben el nombre de genes.

Los genes se definen como la unidad estructural y funcional básica del material genético, contiene información para sintetizar productos como: proteínas y RNA's. Por ello, dependiendo del tipo de productos codificados en el genoma (DNA), será el fenotipo celular y del individuo.<sup>1</sup>

## **2.6 Dogma central de la biología molecular**

Es la manera en que fluye la información genética, es decir: DNA a RNA y RNA a proteínas. Como ya se vio, en el núcleo celular ocurre la **replicación** del DNA con el objetivo de transmitir su información genética a las células de la progenie. El siguiente proceso del flujo genético es la **transcripción**, donde el DNA, se transforma en RNA mensajero; el cual, después de una serie de modificaciones, sale del núcleo celular hacia el citoplasma. Una vez en el citoplasma, se dirige hacia los ribosomas donde se lleva a cabo la **traducción**, o sea la codificación a una secuencia de aminoácidos específica, que forman una proteína.<sup>6</sup>

El DNA, no sólo se transcribe en RNA mensajero, sino en una serie de RNA's funcionales (p. ej., ribosomal, de transferencia, etc.)<sup>1</sup>

Hasta la década de 1960, se creía que la información genética sólo podía ir en ese sentido, por lo que se le conocía como un “dogma”, pero en 1969 Howard M. Temin y David Baltimore descubrieron la **retrotranscripción** que efectúan algunos virus (retrovirus) cuyo material genético está constituido únicamente por RNA y gracias a la acción de enzimas que poseen (transcriptasas reversas), sintetizan DNA a partir del RNA. Posteriormente, este DNA formado por la retrotranscripción, es usado en células infectadas por el virus, para sintetizar RNA y proteínas útiles para el virus.<sup>1,6</sup>

## CAPÍTULO 3 CROMOSOMAS Y CROMOSOMOPATÍAS

Durante la interfase, el DNA se puede observar en el microscopio en forma de cromatina, que a su vez se divide en: **heterocromatina** (ligeramente condensada) y de **eucromatina** (relajada). La cromatina favorece la replicación del DNA, así como la transcripción a RNA, es decir, la expresión de los genes. Los factores que determinan este arreglo del DNA (relajado o condensado) se denominan “epigenéticos”.<sup>1</sup>

El término cromosoma proviene del griego: *chromos* = color y *soma* = cuerpo; debido a que se tiñen con algunos colorantes.

Se refiere a la configuración que adquiere el DNA en su forma más condensada, y esto ocurre en la fase de la mitosis (células somáticas) o meiosis (células sexuales).<sup>1, 9</sup>

Los cromosomas tienen algunos sitios de importancia: el centrómero, y los telómeros. <sup>1</sup>

- a) El centrómero es el sitio principal de constricción estructural del cromosoma y en él se fijan los cinetocoros que actúan durante la división celular.
- b) Los telómeros son los extremos de los cromosomas y tienen la función de evitar que los cromosomas se fusionen entre sí<sup>1</sup>; además, contienen información para la reproducción de la mayoría de las células, cada vez que la célula se divide, los telómeros se acortan, de tal forma que cuando casi desaparecen, el DNA se vuelve inestable y la célula deja de funcionar (apoptosis celular)<sup>13</sup>, también juegan un papel importante en el envejecimiento celular.<sup>14</sup>

Figura 5

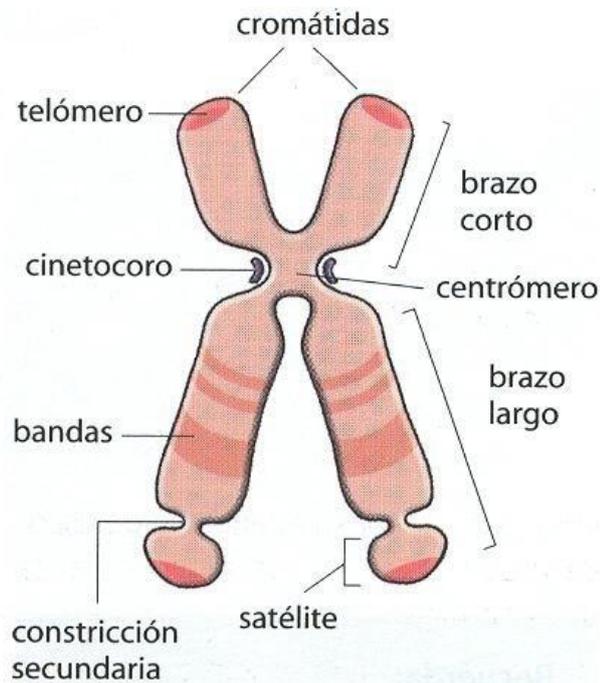


Figura 5 partes de los cromosomas. <sup>15</sup>

Es importante recalcar, que en los cromosomas se encuentran los genes, en un sitio específico denominado “locus”. En cada par homólogo de cromosomas, existen dos genes que codifican para un mismo producto y se les conoce como “alelos” <sup>13</sup>. Cuando los alelos codifican para una característica idéntica; por ejemplo, color de cabello negro, se dice que el individuo es homocigoto para esos alelos. Cuando la característica es distinta, por ejemplo, color de cabello negro y castaño, se dice que el individuo es heterocigoto para ese par de alelos. Las características codificadas en el genoma (DNA) reciben el nombre de genotipo; y la expresión de dichas características se denominan fenotipo. <sup>9</sup>

En las células sexuales humanas, el número normal de cromosomas es de 23 (haploide o  $1n$ ) y esto se debe a que al fusionarse con la célula homóloga del sexo opuesto (espermatozoide u óvulo) dará como resultado un cigoto con 46 cromosomas, el cual formará a un nuevo ser. Por lo tanto, el número normal de cromosomas en las células somáticas

es de 46 (diploide o  $2n$ ) y se encuentran 23 pares de cromosomas homólogos (uno proveniente del padre y uno de la madre por cada par).<sup>9</sup>

### 3.1 Clasificación de los cromosomas

Los 46 cromosomas, se pueden clasificar en 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales o gonosomas, estos últimos determinan el sexo de un individuo. Si la combinación es XX, el individuo será femenino; en cambio, si es XY, el individuo será masculino.<sup>5</sup>

En el caso de las mujeres, si existe un defecto en algún gen de X, tiene un repuesto. Contrario a lo que pasa en los varones, pues si existe algún defecto en X, este se expresará; pues el cromosoma Y no es idéntico al X y por esta razón, los cromosomas X e Y se denominan hemicigotos.

También, los cromosomas se clasifican de acuerdo con la posición de su centrómero (constricción primaria) en **metacéntricos**, **submetacéntricos** y **acrocentricos**.

**Metacéntrico:** el centrómero, se encuentra exactamente a la mitad de la longitud del cromosoma. Cromosomas 1, 3, 19 y 20

**Sub metacéntrico:** la posición del centrómero está ubicada de forma tal que forma un brazo corto "p" (del francés petit) y un brazo largo (del francés queue = cola)<sup>1</sup>. Cromosomas 2, 4 a 12, 16 a 18 y X

**Acrocéntrico:** el centrómero se encuentra prácticamente en uno de los extremos del cromosoma, dando como resultado un brazo muy largo y uno muy corto. Cromosomas 13, 14, 15, 21, 22 e Y.

Por último, se pueden clasificar en siete grupos denominados de la "A" a la "G" debido al uso de tinciones.<sup>14</sup>

## 3.2 Cromosomopatías

“La citogenética se refiere al estudio de los cromosomas y sus anomalías. El sistema actual de clasificación es el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)”<sup>14</sup>

Las alteraciones genéticas y del desarrollo se clasifican de la siguiente manera:

- Errores de la morfogénesis
- Defectos monogénicos
- Enfermedades hereditarias poligénicas
- Anomalías cromosómicas <sup>14</sup>

Las mutaciones; es decir, cualquier cambio en el material genético, pueden afectar desde un solo gen y observarse fenotípicamente o ser “silenciosa”; o bien, afectar a una región grande de algún cromosoma y observarse con el microscopio. A estas últimas se les llama cromosomopatías.<sup>1, 14, 16</sup>

“Las cromosomopatías, son padecimientos que resultan de una cantidad mayor o menor de material hereditario y son causa de anomalías congénitas entre 0.7 y 1.5 de los recién nacidos vivos”.<sup>16</sup> Además, se calcula que están presentes en al menos el 50% de los abortos espontáneos.<sup>14, 17.</sup>

“Las aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas se presentan en 5 a 7 de cada 1000 nacidos vivos; la mayoría corresponde a traslocaciones balanceadas y son asintomáticas”. <sup>14</sup>

La ISCN, clasifica las aberraciones cromosómicas de la siguiente manera:

### 3.2.1 Anomalías de número

Se refiere a un cambio en el número normal de cromosomas, ya sea de más o de menos. Las que resultan ser múltiplo exacto del número haploide (1n) se llaman euploidías; por ejemplo: triploidía (3n), tetraploidía (4n) y así sucesivamente. A partir de 2n, se les conoce también como poliploidía y estos individuos surgen como resultado de fecundación por 2 espermatozoides, o por un gameto (espermatozoide u

óvulo) diploide debido a un fallo en la meiosis. Los individuos poliploides humanos, no son compatibles con la vida, por lo que mueren dentro del útero; sin embargo, algunas células humanas son poliploides y funcionan normalmente (p. ej. Megacariocitos, algunos hepatocitos) <sup>5,9, 14,16</sup>

Las que no son múltiplo exacto del número haploide, se conocen como aneuploidías; las más comunes son las trisomías y monosomías. A continuación, sus causas:

- a) Trisomías: no disyunción cromosómica durante la meiosis I, no disyunción de las cromátides durante la meiosis II. Un ejemplo es la trisomía 21 o síndrome de Down, en el cual existe un cromosoma de más en el par número 21.
- b) Monosomías: “no disyunción cromosómica o por retraso en la anafase, que se produce cuando existe un retraso en el movimiento de un cromosoma desde la placa metafásica durante la anafase”.<sup>5</sup>

El síndrome de Turner es un ejemplo de monosomía pues sólo existe un cromosoma X; y por lo tanto 45 en total. <sup>5,14,16</sup>

Su nomenclatura según la ISCN se escribe de la siguiente manera: “número de cromosomas, cromosomas sexuales, + o – número de cromosomas” <sup>5</sup>; por ejemplo, [47, XY, +21] trisomía 21 y [45, X0] síndrome de Turner.

### **3.2.2 Anomalías estructurales**

Son aquellas que afectan la integridad de uno o más cromosomas y se pueden originar durante la mitosis o durante la meiosis.

Si se originan durante la mitosis; es decir en células somáticas puede que transcurran sin afectar la función, también pueden intervenir con la actividad celular y desencadenar la muerte celular o bien, modificar alguna función celular básica (p. ej., Incrementar la actividad mitótica), de tal forma que causan disfunción sin muerte celular.<sup>18</sup>

Cuando se originan durante la meiosis, cobran importancia puesto que se pueden heredar a las futuras generaciones.<sup>14</sup>

La nomenclatura según la ISCN varía de acuerdo con la anomalía, pero en general es la siguiente: “número de cromosomas, cromosomas sexuales, mutación (cromosomas implicados); puntos de ruptura, márgenes o región p, brazo corto; q, brazo largo”.<sup>5</sup>

Se clasifican de la siguiente manera:

a) **Traslocaciones:** es cuando existe intercambio de material genético entre 2 cromosomas no homólogos y pueden ser recíprocas o no recíprocas (robertsonianas).

En las recíprocas existe un intercambio balanceado; o sea que se intercambian fragmentos de una longitud similar entre cromosomas no homólogos, dichos fragmentos son carentes de centrómero. El individuo presenta un fenotipo normal puesto que no hay pérdida neta de material genético; pero si se presenta en las células sexuales, en la prole del individuo sí pueden existir cariotipos no balanceados (debido a la disyunción cromosómica alterada consecuente) y presentar anomalías fenotípicas graves.

En las no recíprocas o robertsonianas se involucran los centrómeros de cromosomas acrocéntricos, por lo que se forma un cromosoma metacéntrico y el fragmento restante se pierde; debido a que no existe pérdida significativa de material genético, el individuo presenta un fenotipo normal, pero su descendencia sí tendría un cariotipo desbalanceado y por lo tanto alteración en el fenotipo.

Su nomenclatura es: (t) [46, XY, t (14; 21) (q11; p10) significa translocación entre el brazo largo del cromosoma 14 en la región 11 y el brazo corto del cromosoma 21 en la región 10.

b) **Deleciones:** es la pérdida de material genético de un cromosoma en un sitio diferente de los telómeros. Toda

ruptura que carece de centrómero se pierde en las divisiones siguientes.

Su nomenclatura es: (del) [46, XY, del (15) (q11 – q13)] que significa deleción en el brazo largo del cromosoma 15 de la región 11 a la 13.

- c) Inversiones: se refiere a la ruptura y al reacomodo de un segmento cromosómico en un sitio diferente de ese mismo cromosoma. Se dividen en pericéntricas y paracéntricas.

Las pericéntricas indican un reacomodo en el lado opuesto del centrómero, en cuanto las paracéntricas indican un reacomodo en el mismo brazo cromosómico del que son originarios.

Su nomenclatura es la siguiente: (inv) [46, XY, inv (9) (p12, q14)] significa inversión en el cromosoma 9, entre las regiones 12 del brazo corto y 14 del brazo largo (inversión pericéntrica).

- d) Cromosomas en anillo: son a causa de deleciones en los extremos distales del cromosoma (telómeros) y la posterior unión de ambos extremos formando un anillo.

Su nomenclatura es: (r) [46, XY, r(X) (p12 – q14)] significa cromosoma X en anillo, en el cual se ha perdido en el brazo largo de la región 12 en adelante y en el brazo corto de la región 14 en adelante; en un individuo del sexo masculino.

- e) Isocromosomas: se forman a partir de una división incorrecta de los centrómeros. Es decir; no se dividen en un sentido paralelo al eje mayor de las cromátides y por tanto se originan dos isocromosomas uno de ellos está formado por dos brazos cortos de cromosomas homólogos unidos a la porción superior del centrómero, y el restante por los brazos largos unidos a la porción inferior. Entonces se tiene una duplicación de un brazo, pero carece del otro. En la mayoría de los autosomas, la presencia de esta alteración resulta

mortal para el individuo; sin embargo, si está presente en el cromosoma X se observa un fenotipo similar al del síndrome de Turner.

Su nomenclatura es la siguiente: (I) [46, X, I (Xq)] duplicación del brazo largo del cromosoma X.

- f) Duplicación: se refiere a una copia adicional de alguna región cromosómica y sus causas pueden ser: “herencia a partir de progenitores con alteraciones estructurales balanceadas y duplicaciones de novo a partir de un entrecruzamiento desigual en la meiosis, de una traslocación o una inversión”.<sup>5</sup>

La nomenclatura ISCN para la duplicación es: (dup) [46, XY, dup (5) (q20 – q30)] duplicación del cromosoma 5 en su brazo largo, de la región 20 a la 30 (figura 6).<sup>5, 14, 16, 19</sup>

Las anomalías estructurales, son siempre producto de rupturas cromosómicas.<sup>1, 5</sup>

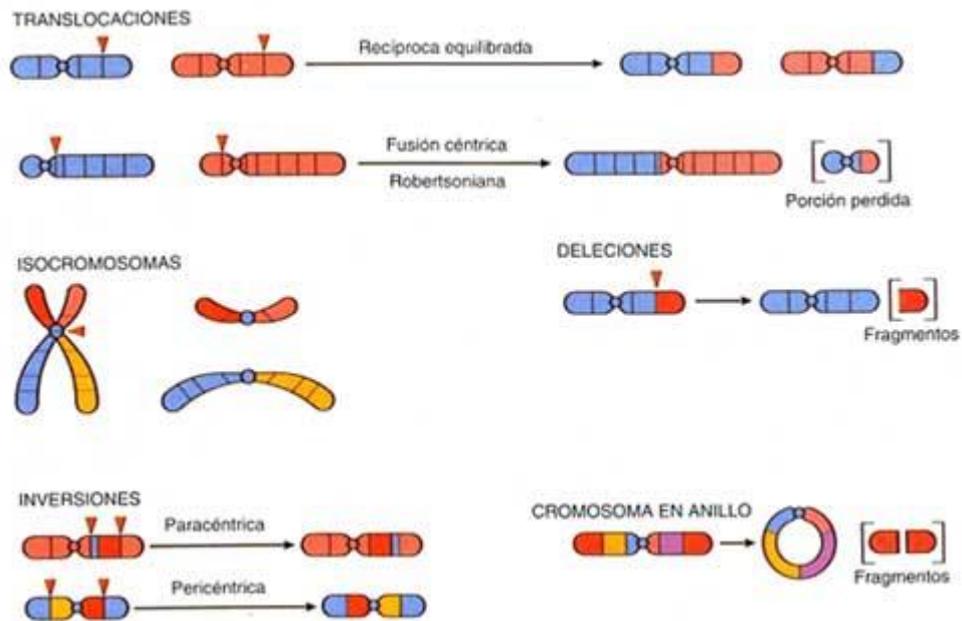


Figura 6 Alteraciones cromosómicas estructurales.<sup>19</sup>

### **3.3 Causas de las cromosomopatías**

La no disyunción durante la meiosis es una de las principales causas, probablemente por ser hijos de individuos con alguna alteración cromosómica estructural y como se mencionó, estos no se segregan con la misma facilidad con la que lo hacen los cromosomas normales.

El riesgo de presentar alguna anomalía cromosómica aumenta de manera directamente proporcional con la edad de la madre.

Existen otras probables causas de anomalías cromosómicas humanas, pero no se conoce con certeza el mecanismo por el cual actúan; son ejemplos: la radiación ionizante, los virus y los productos químicos. Estos afectan a los husos mitóticos o la síntesis del ADN y trastornan la mitosis y meiosis en experimentos con animales. También, se sugiere la existencia de una predisposición genética a una división celular defectuosa.

Sin embargo, la mayor parte de las causas, representan las mutaciones espontáneas; por lo que son idiopáticas.<sup>5, 14</sup>

## **CAPÍTULO 4 SÍNDROMES CON MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES DE LAS CROMOSOMOPATÍAS Y SU TRATAMIENTO DE LA REGIÓN ORAL Y MAXILOFACIAL**

Las cromosomopatías son alteraciones en los cromosomas que son visibles con el microscopio óptico; así, las alteraciones a partir de 5 millones de bases (Mb) de longitud pertenecen a esta clasificación.<sup>1,5</sup>

La definición de síndromes, según la real academia nacional de medicina (RANM), es la siguiente: conjunto de síntomas y signos que configuran un cuadro clínico bien definido que tiende a aparecer con características similares en diversos pacientes y que puede obedecer a diferentes causas, por lo que su identificación (diagnóstico sindrómico) debe ir seguida del esclarecimiento de la causa (diagnóstico etiológico).<sup>20</sup>

En este capítulo, se tratarán los síndromes cuya etiología, son las anomalías cromosómicas.

### **4.1 Alteraciones numéricas con tratamiento en cirugía oral y maxilofacial**

#### **4.1.1 Trisomía 21 (Síndrome de Down)**

Es la más común de todos los trastornos genéticos. Así como la causa más común de retraso mental.<sup>14, 19, 21</sup>

Sólo un tercio del total de portadores de esta alteración nacen vivos. Su prevalencia es de alrededor de 1/650 recién nacidos en el mundo.<sup>14, 21</sup>

Se origina por la presencia de un cromosoma extra o de un segmento duplicado del cromosoma 21. A partir de estudios de translocaciones hereditarias, se encontró que la región responsable de que se presente el fenotipo completo es la banda 21 q 22.2 (banda observada en cariotipo convencional) y se le denomina: región crítica del síndrome de Down.<sup>16</sup>

Existen 3 mecanismos principales por los que puede haber presencia extra de la información del cromosoma 21 y son:

- 1. No disyunción:** responsable del 92 al 95 % de los casos. El cromosoma 21 adicional es de origen materno y se origina en la meiosis I.
- 2. Translocación:** responsable del 5% y la alteración ocurre entre el brazo largo del cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico.
- 3. Mosaicismo:** responsable del 2% y es originado en una fase temprana de la embriogénesis. <sup>14,19</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen:

**Generales:** retraso mental que incrementa conforme el individuo envejece, además muestran anomalías cerebrales congruentes con la enfermedad de Alzheimer y pueden presentar demencia entre la 4ª y 5ª décadas de la vida, ansiedad crónica, cardiopatías congénitas (comunicación interauricular e interventricular, conducto auriculo ventricular común y conducto arterioso permeable), riesgo elevado de leucemia, envejecimiento prematuro con formación de cataratas, hipotiroidismo, pliegue único (simiesco) en las manos, flexión hacia la línea media del 5º dedo de la mano, separación entre los 1º y 2º dedos del pie, hipotonía muscular, los varones son estériles. <sup>14,16,19,21</sup>

**Craneofaciales:** puente nasal plano, obstrucción nasal, occipucio plano, perfil facial plano, osificación tardía de las fontanelas, senos frontales y esfenoidales ausentes, y senos maxilares hipoplásicos, hipoplasia del tercio medio facial, prognatismo mandibular relativo, hipotelorismo, pliegues epicánticos, hendiduras palpebrales con inclinación ascendente (inclinación mongólica) implantación baja de oídos. <sup>14, 16, 19, 21</sup>

**Orales:** labios amplios, fisurados y secos; boca abierta, lengua protruida; macroglosia relativa, debido a que los maxilares son hipoplásicos, hipotonicidad muscular facial (lo que permite un acúmulo de saliva en las comisuras y la consecuente infección *por C. albicans* lengua fisurada, lengua geográfica, paladar estrecho, alto y corto en sentido anteroposterior, úvula bífida, hipertrofia tonsilar, flujo salival parotídeo escaso, retardo en la erupción

dental, secuencia de erupción anómala, hipodoncia (frecuente ausencia de incisivos laterales, terceros molares y segundos premolares), anodoncia, hipoplasia del esmalte, baja prevalencia de caries, taurodontismo, mordida cruzada anterior y posterior (esta característica impide una máxima intercuspidación óptima, pero favorece que la mandíbula se estabilice durante la masticación y deglución)<sup>22</sup>, mordida abierta anterior, bruxismo, diastemas, agrandamiento gingival, presencia de enfermedad periodontal debido a defectos potenciales del sistema inmunitario aunados a la incapacidad de mantener una buena higiene por parte del paciente y a la presencia de maloclusión.<sup>22</sup> Figura 7

La esperanza de vida es de alrededor de los 55 años y sólo el 10 % de los individuos vivos, logran llegar a los 70 años. <sup>14</sup>

Su diagnóstico se efectúa a partir de las características clínicas y se corrobora con técnica de cariotipo convencional. <sup>5</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento odontológico de los pacientes con Trisomía 21, es principalmente la terapia periodontal, puesto que la enfermedad periodontal tiene alta prevalencia en este tipo de pacientes, terapia fúngica para tratar la candidiasis oral; también se ha reportado, tratamiento de ortodoncia interceptiva (para hábito de succión digital y proyección lingual) y correctiva lo más temprano posible para favorecer el desarrollo facial se debe revisar periódicamente la presencia de lesiones persistentes y gingivorragias espontáneas debido al riesgo elevado de presentar leucemia, en cuanto al tratamiento quirúrgico, se han reportado:

6. Tonsilectomía: Es un procedimiento efectuado por el otorrinolaringólogo con el fin de permitir la adecuada permeabilidad de la vía aérea y por lo tanto atenuar o desaparecer la apnea del sueño<sup>23</sup>
7. Cirugía de avance maxilar<sup>23</sup>
8. Implantes dentales con un mal pronóstico <sup>24</sup>



Figura 7 Bebé con Síndrome de Down y pliegue único en su mano.<sup>16</sup>

#### 4.1.2 Trisomía 13 (Síndrome de Patau)

Es un síndrome multimalformativo grave originado por la presencia de tres cromosomas número 13 (47, XX, +13 o 47, XY, +13). Su incidencia es de 1 cada 10 000 – 20 000 nacidos vivos.<sup>17</sup> Esta cifra aumenta directamente proporcional con la edad materna.<sup>5, 17</sup>

La etiología puede ser una trisomía debido a una no disyunción meiotica materna<sup>17</sup>, translocación robertsoniana (el cromosoma 13 es acrocéntrico) y también puede deberse a un mosaico, la cual presenta anomalías clínicas menos severas.<sup>5, 19</sup> El promedio de edad es de 2.5 días y sólo 1 de cada 20 niños sobreviven más de 6 meses.<sup>5, 17</sup>

**Características clínicas generales:** aplasia cutánea occipital, polidactilia postaxial, cardiopatías congénitas, holoprosencefalia (separación incompleta del proscencéfalo embrionario), hernia umbilical, pie equinovaro, malformaciones urogenitales.

**Características craneofaciales:** hipotelorismo, agenesia premaxilar, ciclopía con ausencia del esqueleto nasal, orejas de implantación baja, nariz ancha y plana, microftalmia, anoftalmia, coloboma, y labio y/o paladar hendido.<sup>5, 17, 19</sup> Figura 8

**Tratamiento quirúrgico:** el tratamiento es principalmente de apoyo, el 90 % de los individuos mueren debido a complicaciones cardíacas, renales o

neurológicas.<sup>5,17,19</sup> Se han reportado casos en los que llegan a la edad adulta, dichos casos son principalmente de causa por mosaicismo; en ellos se ha reportado cirugía para la reparación del labio y/o paladar hendido con las consideraciones para cualquier paciente, es decir con una previa valoración sistémica.<sup>26</sup>



Figura 8 Síndrome de Patau.<sup>25</sup>

## **4.2 Alteraciones numéricas sin tratamiento en cirugía oral y maxilofacial**

### **4.2.1 Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)**

Su causa es debida a la presencia de un cromosoma o un fragmento cromosómico en el par 18 de autosomas, así como mosaicismo. La prevalencia es de Alrededor del 90% de las concepciones terminan en muerte intrauterina y menos del 10% sobreviven al primer año de vida.<sup>5,16,19</sup>

Las características que pueden presentar los individuos portadores de trisomía 18 son:

**Generales:** Deficiencia de crecimiento intrauterino, retardo en el desarrollo psicomotor, cardiopatías, riñón en herradura, neuropatías; alteraciones oculares y gastrointestinales, polidactilia postaxial, los dedos 2° y 5° se sobrepone a los dedos 3° y 4°

respectivamente, uñas hipoplásicas, esternón corto, pie equinovaro (o en mecedora), talón prominente.<sup>5,16,21</sup>

**Craneofaciales:** occipucio prominente, implantación baja de las orejas, hipertelorismo, micrognatia, dolicocefalia, fisuras palpebrales cortas, pabellones auriculares dismórficos, piel redundante en nuca.<sup>5,16,21</sup> Figura 9

La tasa media de supervivencia es de 3 a 14.5 días debido a la presencia de malformaciones cardíacas y renales, así como apnea.<sup>5,16</sup>

Los niños que sobreviven la etapa de lactancia presentan retraso psicomotor y del crecimiento profundo.<sup>5,16,19</sup>

**Tratamiento:** no existe evidencia reportada en la literatura del manejo odontológico convencional o quirúrgico. El tratamiento, se enfoca principalmente a corregir las alteraciones cardíacas, renales y respiratorias las cuales comprometen la vida del paciente.



Figura 9 Síndrome de Edwards.<sup>27</sup>

#### **4.2.2 Monosomía del cromosoma X (Síndrome de Turner)**

Es un trastorno cromosómico numérico que afecta a pacientes fenotípicamente femeninos que muestran un espectro amplio de características, es el resultado de la pérdida de un cromosoma sexual, ya

sea X o Y o por alteraciones estructurales en cualquiera de ellos, aunque también se puede presentar la variante de mosaico. Su nomenclatura es (45, X0) y su incidencia es de 1 cada 2500 mujeres nacidas vivas. <sup>5,19</sup>

Es la única monosomía viable en el ser humano y da como resultado un cromosoma sexual X y un corpúsculo de Barr que representa al cromosoma X restante atrofiado. <sup>5</sup> Figura 10

**Características clínicas generales:** talla baja, línea de implantación del pelo baja a nivel posterior, cuello alado, coartación de la aorta, tórax ancho con pezones muy separados, cúbito valgo, infertilidad, amenorrea, nevos pigmentados, linfedema periférico al nacer, niveles elevados de hormona folículo estimulante (FSH), displasia ungueal, cuarto metacarpiano corto.

**Características craneofaciales:** implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, otitis media recurrente, paladar alto, micrognatia, raíces dentales enanas, apiñamiento dental, erupción ectópica.

**Tratamiento:** no existe tratamiento quirúrgico de cirugía maxilofacial reportado en la literatura; sin embargo, estos pacientes pueden ser sometidos a tratamiento de ortodoncia interceptiva para guiar el crecimiento del paladar, así como ortodoncia correctiva para corregir el

apiñamiento dental. <sup>5,13,16,19</sup>



Figura 10 Síndrome de Turner. <sup>28</sup>

### 4.2.3 Trisomía XXY (Síndrome de Klinefelter)

Es un trastorno originado por la presencia de un cromosoma X extra o más (47, XXY), en un paciente con fenotipo masculino tiene una incidencia de 1 cada 660-1000 varones nacidos vivos. Es la causa más habitual de hipogonadismo primario masculino.<sup>5,16,19</sup>

**Características clínicas generales:** hipogonadismo, ginecomastia, problemas de aprendizaje, infertilidad, brazos y piernas largos, vello facial y corporal escaso, vello púbico con distribución femenina, ausencia de voz ronca, distribución femenina del tejido adiposo, prolapso de la válvula mitral.

**Manifestaciones orales:** maxilar hipoplásico, taurodontismo.

**Tratamiento:** se debe tener precaución al atender a estos pacientes, pues el prolapso de la válvula mitral los predispone a desarrollar endocarditis bacteriana secundaria a infecciones orales, por lo demás no existe tratamiento quirúrgico de cirugía maxilofacial u odontológico diferente al de los pacientes regulares.

14, 19

Tienen 20 veces más riesgo de presentar cáncer mamario, riesgo alto de osteopenia y osteoporosis.<sup>5,13,16,19</sup> Figura 11

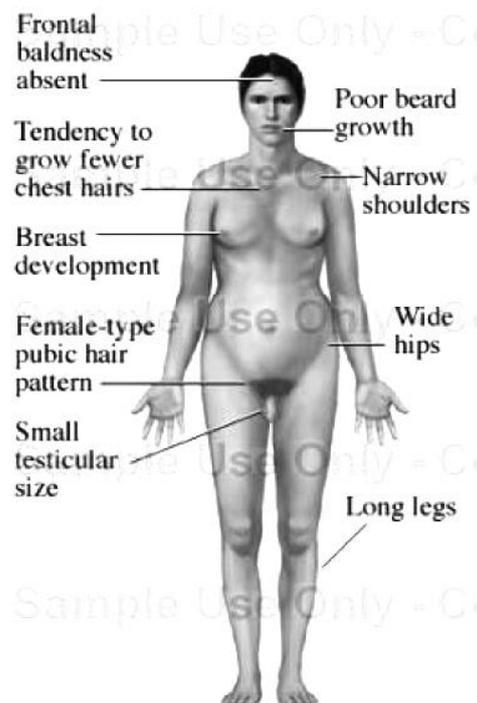


Figura 11 Síndrome de Klinefelter.<sup>29</sup>

### 4.3 Anomalías estructurales con tratamiento en cirugía oral y maxilofacial

#### 4.3.1 Síndrome de delección 4p (Síndrome de Wolf – Hirschhorn)

Su causa es una delección en el brazo corto del cromosoma 4 [46, XY, del (4) (p16.3)] la incidencia es de 1 cada 50 000 nacimientos y es más frecuente en mujeres que en hombres con una proporción 4:3.<sup>16, 17</sup> Figura 12

**Características clínicas generales:** retraso en el crecimiento intrauterino, cifosis, escoliosis, costillas accesorias o fusionadas, hipotonía muscular, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, cardiopatías, convulsiones.

**Características craneofaciales:** cabeza en “casco griego”, labio y/o paladar hendidos, orejas de implantación baja, nariz aguileña, hipertelorismo, pliegues epicánticos, microcefalia, micrognatia,

**Tratamiento quirúrgico:** el tratamiento para el labio y/o paladar hendidos es secundario a la inspección de las condiciones sistémicas, y es similar al común de los pacientes con esa condición.<sup>16,17</sup>

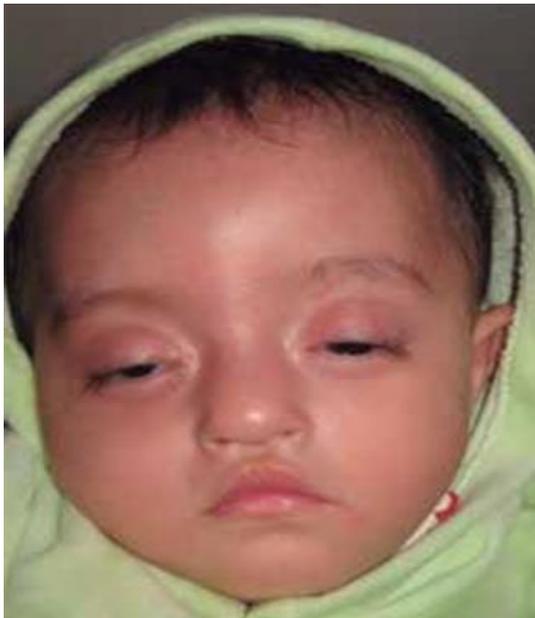


Figura 12: Síndrome de Wolf Hirschhorn.<sup>16</sup>

#### 4.3.2 Acrocefalosindactilia tipo I<sup>30</sup> (Síndrome de Apert)

Se clasifica como un trastorno autosómico dominante. Su incidencia es de cada 6 a 15.5 nacidos de cada millón de nacimientos.<sup>31</sup>

La etiología es debida a la alteración del gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR 2) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 de la región 25 a la 26: 10q 25 – q26.<sup>4</sup>

Los factores de crecimiento de fibroblastos son una familia de 18 proteínas que juegan un papel central en el crecimiento y diferenciación de células mesenquimales. Los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos están formados por 4 complejos de tirosina cinasa unidos a un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y actúan en la transducción de señales, así como en la osificación de las suturas craneales a nivel macroscópico.

Las características clínicas, son:

**Generales:** retraso mental, acné severo, “deformidades de manos y pies, sindactilia ósea y de las partes blandas de al menos los dedos 2°, 3°, 4°” acortamiento de las extremidades superiores, anquilosis en diversas articulaciones, trastornos cardiovasculares y renales.<sup>31,32</sup>

**Craneofaciales:** craneosinostosis coronal y lambdoidea (cierre temprano de las suturas craneales), frente alta con existencia de surco horizontal por encima de los rebordes supraorbitarios, aplanamiento frontal y occipital, sobredesarrollo de la fosa craneal media en los 3 sentidos del espacio, exoftalmos, hipertelorismo, oblicuidad anti-mongoloide de las fisuras palpebrales, estrabismo; inserción baja de los oídos y nariz en pico de loro (puente aplanado y punta bulbosa), nasofaringe pequeña y con ausencia de respiración nasal.<sup>31,32</sup>

**Orales:** hipoplasia maxilar, configuración trapezoidal de los labios, paladar alto (y en el 30 % de los casos, hendido) arco maxilar en V con apiñamiento, prominencia de los rebordes alveolares. Maloclusión clase III con mordida abierta anterior o mordida

cruzada y prognatismo relativo (hipoplasia maxilar); retraso en la erupción dentaria.

La faringe y el maxilar hipoplásicos se traducen en compromiso de la vía aérea.<sup>31</sup>

La craneosinostosis, se refiere al cierre prematuro de una o varias suturas craneales, puede ser aislada o ser parte de un síndrome que va acompañado de una variedad de anomalías <sup>30,31</sup> Figura 13

**Tratamiento quirúrgico:** el tratamiento para corregir las deformidades craneofaciales de este síndrome se basa en 3 etapas de acuerdo con la edad del paciente: <sup>31</sup>

1. Del nacimiento a los 2 años: como prioridad, se tienen las emergencias cerebrales, respiratorias y del bulbo ocular para prevenir o corregir problemas como papieledema, úlceras corneales, alteraciones respiratorias e hipertensión intracraneal es necesario un equipo multidisciplinario (genetistas, neuropediatras, pediatras, cirujanos maxilofaciales, neurocirujanos, cirujanos de mano, oftalmólogos) para optimizar el tratamiento. Es en este período, cuando se realiza una craneoplastía o una expansión de la bóveda craneana asociado con un avance fronto-orbitario. Existen varias opciones en la literatura, de acuerdo con el orden de ejecución. Fearon y Podner prefieren posponer la expansión de la bóveda craneana hasta el 15° mes y una segunda expansión en conjunto con distracción osteogénica y osteotomía Le Fort III si es necesario. Allam y colaboradores del centro médico de Los Ángeles, prefieren realizar un avance fronto-orbitario en el período de los 4 a 6 meses y posteriormente expansión de la bóveda de los 6 a 12 meses de edad; la osteotomía Le Fort III y la bipartición facial, son ejecutadas de los 6 a 7 años.<sup>31</sup>

Oberoi y colaboradores, realizan un avance fronto-orbitario en el período de 6 a 12 meses de edad y avance del tercio medio facial con osteotomía Le Fort III de los 9 a los 12 años. La corrección de la sindactilia se recomienda a los 13 meses de edad. La reparación

del paladar hendido debería realizarse en este período para rehabilitar el habla y la función de tragar.<sup>31,33</sup>

2. Etapa de crecimiento: comprende el período hasta los 12 años y se trata de corregir la dimensión transversal de la región orbitaria (hipertelorismo y oblicuidad anti-mongoloide de las fisuras palpebrales) y la retrusión del tercio medio facial.

Para el primer caso, los cirujanos realizan una movilización orbitaria y para el segundo, la osteotomía Le Fort III en conjunto con distracción osteogénica externa pueden llevarse a cabo. La bipartición facial con distracción osteogénica externa puede ser ejecutada con buenos resultados.

Si el paciente tiene una adecuada proyección de la frente, la osteotomía Le Fort III es la opción indicada, pero si la frente permanece retruida, la mejor opción es un avance en monobloc (avance de la frente junto con el tercio medio facial). La osteotomía Le Fort III o el avance en monobloc, ambas con distracción osteogénica reducen complicaciones como meningitis.<sup>33</sup>

De los 2 a los 7 años, es necesario un seguimiento del desarrollo cognitivo y del lenguaje especialmente después de la reparación del paladar hendido. Durante este período, también se recomienda realizar las cirugías de mano y de pie (después de los 4 años), manejo dental y ortodóncico para monitorear las erupciones dentales y permitir el alineamiento dental, así como para prevenir el desarrollo de caries y de enfermedad periodontal (control de placa, técnica de cepillado o uso de cepillo eléctrico).

3. Fin del crecimiento / Edad adulta: para el tratamiento quirúrgico de la clase III con mordida abierta anterior, se utilizan las técnicas de osteotomía Le Fort I y técnica sagital mandibular (si es necesaria). El tratamiento ortodóncico pre y post operatorio son cruciales en este grupo etario.

Al final del crecimiento, pueden usarse procedimientos auxiliares para mejorar la estética del paciente como rinoplastia, por ejemplo.

31,33



Figura 13 Síndrome de Apert. <sup>34</sup>

#### 4.3.3 Disostosis craneofacial tipo I (Síndrome de Crouzon)

Es un síndrome autosómico dominante y su incidencia es de 16 individuos cada 1 millón de nacimientos es causado por mutaciones en los genes FGFR2 (al igual que en el síndrome de Apert) y el FGFR3 (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3).<sup>4</sup>

Características clínicas:

**Generales:** En contraste con los pacientes con diagnóstico de síndrome de Apert, los individuos con síndrome de Crouzon, tienen la estructura de las manos y pies normales, así como inteligencia normal. Un tercio de los individuos tiene anomalías cervice espinales. <sup>31,32</sup>

**Craneofaciales:** abombamiento frontal, así como tercio superior facial plano (secundario a craneosinostosis de las suturas coronal y lambdoidea), forma craneana variable (braquicefalia, escafocefalia, trigonocefalia, cráneo en hoja de trébol) según el momento del

cierre de las suturas que puede ir desde el primer año hasta el tercero de vida, exoftalmos, hipertelorismo, estrabismo divergente, alteración del nervio óptico, nariz picuda e hipoplasia del tercio medio facial (pseudo prognatismo), caída del labio inferior, labio superior corto, arcos dentarios con forma de V, maloclusión clase III.

El grado de deformidad facial es menor que en el síndrome de Apert; el paladar hendido es raro. <sup>31, 32</sup>

Figura 14

**Tratamiento quirúrgico:** es similar al que se realiza en los pacientes con síndrome de Apert en tiempo y técnica. <sup>31</sup>



Figura 14 Síndrome de Crouzon. <sup>35</sup>

#### **4.3.4 Disostosis mandibular [Síndrome de Treacher Collins (TCS)]– (Franceschetti Syndrome)**

Su prevalencia es de 1 cada 25 000 a 50 000 nacimientos, es un desorden autosómico dominante (subtipos 1 y 2) y autosómico recesivo (subtipo 3) y representa una “anomalía del desarrollo de las estructuras del 1° y 2° arco branquial”.<sup>36</sup>

Existen 3 subtipos. La etiología del primer subtipo (TCS 1) es debida a una mutación del gen TCOF- 1 que se encuentra en la región 32 a 33.1 del brazo largo del cromosoma 5: 5q 32 – q33-1, el cual codifica para una

fosfoproteína nucleolar llamada treacle que juega un papel esencial en la transcripción del ácido ribonucleico ribosomal rRNA y en la formación de los ribosomas; y muestra su pico de expresión en las células de la cresta neural. Mutaciones sin sentido en el gen POLR1D (ARN polimerasa I, subunidad D) localizado en el brazo largo del cromosoma 13: 13q 22.2 causa la segunda variedad (TSC2). Los subtipos 1 y 2 son autosómicos dominantes.<sup>32, 37</sup>

El tercer tipo, (TCS3) es autosómico recesivo y es causado por mutaciones en el gen POLR1C (RNA polimerasa I, subunidad C) localizada en la región 21.1 del brazo corto del cromosoma 6: 6p 21.1.<sup>37</sup>

Macroscópicamente, los tejidos craneofaciales como cartílago, hueso y tejido conectivo tienen un desarrollo incompleto como un resultado directo de la disfunción de las células de la cresta neural.

Características clínicas:

**Craneofaciales:** hipoplasia bilateral y simétrica de los huesos cigomáticos y del reborde infraorbitario, hipoplasia mandibular, perfil facial convexo, mordida abierta anterior. Hipoplasia de los tejidos blandos a nivel del hueso cigomático, del reborde orbitario inferior y de la región geniana. Disfunción de la ATM con apertura limitada, oblicuidad antimongoloide de las fisuras palpebrales y coloboma del párpado inferior en la unión del tercio externo y medio, con ausencia de pestañas en el tercio externo del párpado inferior. Anotia o microtia, atresia del conducto auditivo externo y anomalías de la cadena de huesecillos que causan una pérdida de audición. La inteligencia suele ser normal, pueden existir dificultades respiratorias y de deglución debido a la estrechez de las vías respiratorias altas, a la atresia de las coanas y a la apertura limitada oral; alteraciones del tubo digestivo, también pueden existir anomalías de la columna y cardiopatías.<sup>32, 38</sup>

**Orales:** paladar ojival con o sin hendidura.

**Tratamiento quirúrgico:** los pacientes con dificultades respiratorias y del lenguaje, pueden requerir cirugía durante los primeros años de vida.

Estos procedimientos incluyen **glosopexia** (fijación de la lengua para evitar que el paciente se asfixie) distracción osteogénica mandibular, traqueostomía, corrección del labio y/o paladar hendidos.<sup>38</sup>

La corrección quirúrgica de las anomalías faciales en pacientes con grado severo del síndrome es iniciada aproximadamente a los 7 años de vida cuando el paciente presenta un grado significativo de crecimiento.

El contorno cigomático es corregido mediante autoinjertos de calvaria o de cresta ilíaca, los colobomas del párpado son tratados mediante reconstrucción con injertos de mucosa en conjunto con cantopexia del párpado inferior.<sup>38</sup>

La cirugía correctiva de mandíbula es ejecutada a partir de los 13 a los 16 años de vida, pues en ese período se alcanza la madurez dental y esquelética. En presencia de una articulación temporomandibular funcional, el tratamiento de elección es la osteotomía de la rama y tratamiento ortodóncico.

Si la articulación temporomandibular está ausente, se puede tratar mediante injerto costo- condral desde los 6 a los 10 años de vida y posteriormente realizar la cirugía ortognática en la adolescencia.<sup>38</sup>

La distracción osteogénica de la mandíbula es usada para compensar la hipoplasia mandibular. Por último, el manejo quirúrgico de los tejidos blandos puede realizarse en una etapa tardía una vez que el esqueleto facial ha alcanzado su madurez. El uso de micro- cirugía en el autoinjerto de colgajo libre ha mejorado la corrección de los contornos de tejido blando.

Todo esto, con el fin de mejorar la apariencia y tener un desarrollo psicosocial normal.<sup>31,38</sup>



Figura 15 Síndrome de Treacher Collins. <sup>39</sup>

#### 4.3.5 Síndrome de microdelección 22q11.2 (Síndrome velocardiofacial o de Shprintzen)

Es un desorden autosómico dominante causado por una delección en la región 11 del brazo largo del cromosoma 22: [46, XY, del (22)][q11], ha sido reportado como una variante del síndrome de Di George [46, XY, del (22)][q11.2]. <sup>16,19</sup>

Su incidencia es de 1 cada 4000 nacimientos y puede ser detectado mediante las pruebas diagnósticas para las cromosopatías (ver capítulo 5)

**Características generales:** defectos cardíacos congénitos (defecto interventricular, arco aórtico hacia la derecha, tetralogía de fallot). Las arterias carótidas, frecuentemente siguen un trayecto anómalo, el cuál complica los procedimientos quirúrgicos de la faringe.

Problemas para el aprendizaje son frecuentes, esquizofrenia.

**Características craneofaciales:** retrognatia, cara larga, nariz prominente, incompetencia velofaríngea (lo cual produce trastornos del lenguaje y la más común es el habla nasal), hendidura del

paladar secundario submucosa o abierta; Otitis media crónica, secuencia de Pierre Robin.<sup>38</sup> Figura 16

**Manejo quirúrgico:** faringoplastia para corregir el habla nasal, desplazando un colgajo faríngeo. En el cual se eleva una tira vertical ancha de mucosa faríngea y musculatura desde la pared faríngea posterior y se inserta en la parte superior del paladar blando. Si la secuencia de Pierre Robin está presente, se realizará el manejo quirúrgico descrito a continuación. <sup>38</sup>

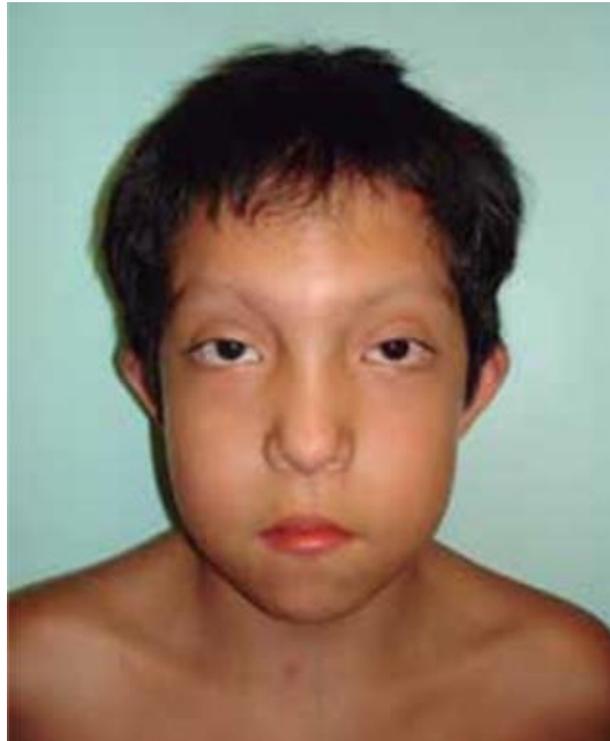


Figura 16 Síndrome Velocardiofacial. <sup>16</sup>

#### **4.3.6 Secuencia de Pierre Robin (Síndrome de Pierre Robin)**

Es una condición multifactorial, que puede aparecer de forma aislada o en conjunto sindrómico con otras alteraciones. La etiología propuesta, incluye desórdenes genéticos, oligohidramnios, mionía y enfermedades del tejido conjuntivo. <sup>38,40</sup>

G. Raspall, menciona la teoría mecánica en la cual se afirma que la malposición fetal produce la presión del esternón contra la barbilla

causando retrognatia; la fisura palatina es consecuencia de que la lengua no descienda.<sup>32</sup>

Gracias a la hipoplasia mandibular, presente entre la séptima y onceava semanas; la lengua, queda interpuesta entre ambos procesos palatinos e impide su adecuada fusión, normalmente la lengua debería tomar una posición baja entre la décima y onceava semana, para que en consecuencia los procesos palatinos se fusionen.<sup>38,40</sup>

La otra teoría, sugiere que la disminución del líquido amniótico juega un importante papel en la deformación del mentón, por lo que la mandíbula es hipotónica y la lengua impide la fusión del paladar.<sup>40</sup>

Tiene una incidencia de 1/8500 nacidos.<sup>21,41</sup>

Característicamente, la secuencia de Pierre Robin presenta micrognatia, glosoptosis y bloqueo de la vía aérea, además de otras alteraciones.<sup>21,40,41</sup>

**Características generales:** un tercio de los pacientes tiene malformaciones asociadas con los síndromes de Stickler y el síndrome Velocardiofacial. Hipoxia, hipertensión pulmonaria, riesgo de paro cardiorrespiratorio, laringomalacia y traqueomalacia, lo cual empeora la obstrucción de la vía aérea, problemas de alimentación que se traducen como un peso bajo.<sup>41</sup>

**Características craneofaciales:** paladar hendido en forma de U invertida, micrognatia, glosoptosis, macroglosia y anquiloglosia, úvula bífida, obstrucción de la vía aérea debido a la glosoptosis y esta empeora en posición supina, alteración del reflejo de succión y cianosis. Raspall describe el perfil de estos pacientes como cara de pájaro por la hipoplasia y retrusión mandibular (perfil convexo).<sup>32,41</sup>

El crecimiento mandibular puede recuperarse a los 10 – 11 años, el crecimiento rápido que se produce entre los 3 a 12 meses de vida, puede corregir el compromiso de la vía aérea de manera espontánea.<sup>32,38,40</sup>

#### **Tratamiento no quirúrgico:**

Las prioridades son el compromiso de la vía aérea alta y las dificultades para la alimentación.<sup>41</sup>

Se indica la posición prona especialmente durante la alimentación, pues de esta manera disminuye la insuficiencia respiratoria. Con el fin de tratar la obstrucción respiratoria, se pueden realizar tratamientos no invasivos como el soporte respiratorio no invasivo (NRS, por sus siglas en inglés) y la intubación nasotraqueal (NPA, por sus siglas en inglés). La primera, consiste en una mascarilla con cargas positivas de aire presurizado constante, y la segunda consiste en un tubo de hule; el cual se introduce a través de la nariz y protege la vía aérea previo al crecimiento compensatorio que se presenta de los 3 a 12 meses de vida.<sup>38</sup>

### **Tratamiento quirúrgico:**

Previamente se realiza una evaluación sistémica, los pacientes con secuencia de Pierre Robin, son atendidos por un equipo multidisciplinario que incluye: cirujanos craneofaciales, cirujanos plásticos, otorrinolaringólogos, especialistas del lenguaje, terapia ocupacional, oftalmólogos, genetistas. Además, para determinar si está indicado el tratamiento quirúrgico, se revisan los siguientes parámetros: edad gestacional, presencia de otras anomalías congénitas, habilidad para alimentarse de forma oral, ganancia de peso por alimentación oral. y polisomnografía, la cual registra las ondas cerebrales, los niveles de oxígeno, la frecuencia cardíaca y respiratoria y los movimientos de los ojos y piernas durante el sueño<sup>42</sup>. Laringoscopia y broncoscopia para evaluar la presencia de laringomalacia, traqueomalacia o estenosis subglótica.<sup>41</sup>

El tratamiento quirúrgico consiste en: glosopexia o adhesión de la lengua al labio inferior, distracción osteogénica mandibular y traqueostomía. <sup>41</sup>

**Glosopexia:** se lleva a cabo mediante el diseño y sutura de dos colgajos (Técnica de Randall): uno en la superficie interna del labio inferior y el otro en el vientre de la lengua; se colocan dos botones de polietileno, uno en la barbilla y el otro en la base de la lengua, dichos botones se retiran a las 2 semanas post quirúrgicas. Además de la sutura de los colgajos, se sutura también a nivel del plano muscular.

Se debe tener un seguimiento postquirúrgico de la herida, con el fin de evitar infecciones y dehiscencia. <sup>41</sup>

La adhesión se debe revertir a los 8 meses de edad aproximadamente.  
<sup>41,43</sup>

**Distracción osteogénica:** en términos generales, se hace una incisión por debajo del borde inferior de la mandíbula, se desinserta el masetero y se realiza una coronoidectomía, posteriormente es ejecutada una osteotomía en la rama ascendente, desde la escotadura sigmoidea hasta el borde mandibular inferior. Después se hace una perforación en la piel justo encima de la oreja; se pasa un catéter desde la primera incisión hacia esa última perforación, con el objeto de guiar el cable de titanio del distractor (KLS Martin), por último, se fija en el cuerpo mandibular y en la rama, el vector de distracción de esta técnica descrita es horizontal.

Se debe activar el dispositivo de manera intraoperatoria, para corroborar que la osteotomía fue completa, así como la correcta dirección del vector. En un período de 3 a 5 días postoperatorios, se inicia la activación 1 mm por día hasta completar 20 mm. Se monitoriza el avance y simetría mandibular mediante cefalogramas. Los dispositivos son retirados después de 8 semanas de haber completado los 20 mm de avance en un segundo tiempo quirúrgico. <sup>41,43</sup>

Después de ese segundo tiempo quirúrgico, se debe evaluar al paciente semanal y mensualmente hasta que el paladar hendido sea reparado, posterior a la reparación del paladar, se evaluará al paciente anualmente.

<sup>41</sup> Figura 17

**Traqueostomía:** es considerada como el último recurso, si los demás tratamientos no funcionan. Está asociada con una alta morbilidad: neumonía y estenosis subglótica, pero permite un adecuada permeabilidad de la vía aérea. <sup>41</sup>

**A)**

**B)**



Figura 17 Resultado de la distracción osteogénica en un paciente con secuencia de Pierre Robin; A) fotografía preoperatoria, B fotografía post operatoria. <sup>44</sup>

#### **4.3.7 Labio y/o paladar hendido**

Es una de las anomalías craneofaciales más frecuentes.<sup>40,45</sup> Tessier; hizo una clasificación de dichas anomalías, la cuál es aceptada en todo el mundo. Inicialmente se dividen de acuerdo con su relación con el párpado inferior: si se localizan por arriba de este, se llamarán fisuras craneales; si se localizan por debajo del párpado inferior, serán llamadas fisuras faciales.

Existen 14 fisuras faciales de acuerdo con su localización anatómica. El labio y/o paladar hendido, corresponde con los números 1, 2 y 3 de la clasificación de Tessier y representa el 75% de las malformaciones faciales (figura18). <sup>45</sup>

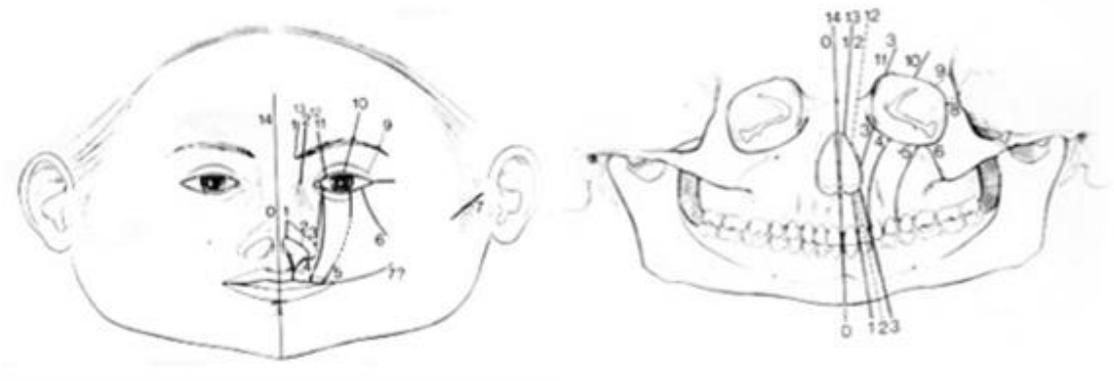


Figura 18 anomalías craneofaciales según Tessier.

Es de causa multifactorial y se atribuyen factores genéticos y ambientales. Puede estar asociado con varios síndromes: S. Apert, S. Goldenhar, S. de DiGeorge, Trisomía 18, Trisomía 13, Trisomía 21, S. de Van derWoude; o puede aparecer de manera aislada.

Suelen afectar al labio, la cresta alveolar, el paladar duro y blando, pueden presentarse de manera uni o bilateral.<sup>40</sup>

Estas alteraciones pueden presentarse de forma incompleta, es decir que no abarque toda la distancia entre el labio y el paladar blando. Además, el labio hendido puede presentarse sin hendidura en el paladar y viceversa. Otra clasificación, divide al paladar en primario y secundario; de acuerdo con la posición del agujero incisivo, por delante de este se denomina paladar primario y por detrás de él, secundario. Por tanto, se puede presentar hendidura del paladar primario, secundario o ambos.

Las hendiduras en el labio pueden ir desde muescas minúsculas en el borde del bermellón, hasta una hendidura ancha que se extiende a la cavidad nasal. Las hendiduras en el paladar blando también muestran amplias variaciones; desde una úvula bífida, hasta un paladar ancho e inoperable. Se pueden encontrar hendiduras ocultas, es decir submucosas.<sup>40</sup> Figura 9

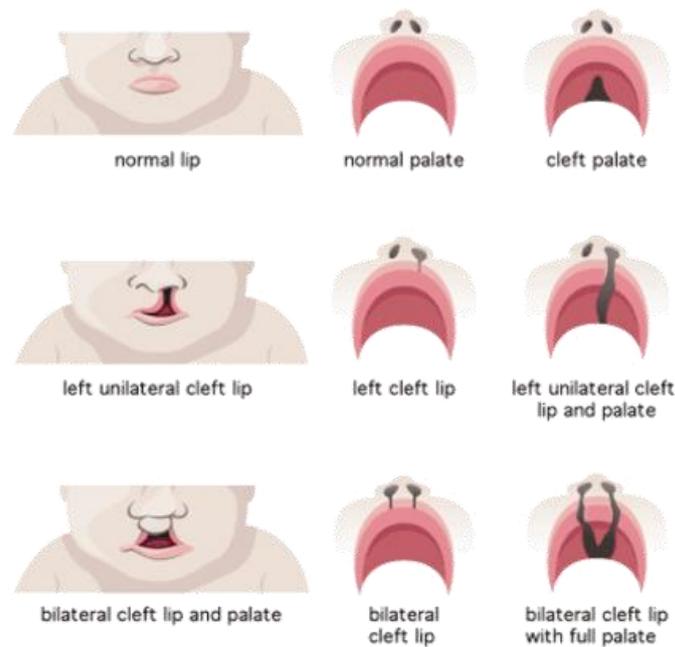


Figura 9 Clasificación de Labio y/o paladar hendido. <sup>46</sup>

**Tratamiento quirúrgico:** los pacientes son monitorizados por un equipo multidisciplinario que incluye: cirujanos plásticos, cirujanos maxilofaciales, terapeutas del lenguaje, dentistas, ortodoncistas, psicólogos, entre otros.<sup>47</sup> Para la reparación de la hendidura labial, se suele seguir la “regla del 10” para determinar si un niño puede ser sometido a cirugía [10 semanas de edad, 4.5 kg de peso (10 libras) y al menos 10 g/dl de hemoglobina en sangre]<sup>48</sup>; además, dicho individuo debe haber sido tratado y estabilizado de alguna situación sistémica que comprometa su vida, de lo contrario se pospondrá la cirugía para la corrección del labio hendido. El cierre del labio debe hacerse lo antes posible, pues ayuda a mejorar la alimentación del niño, y también favorece el desarrollo del alvéolo distorsionado al restaurar la función de soporte del músculo orbicular de los labios. <sup>40,48</sup>

**Queilorrafia:** es la corrección quirúrgica de la hendidura labial, mediante sutura con fines funcionales y estéticos. Lo que se pretende, es que el labio sea simétrico, bien contorneado, con estructuras como el tubérculo del bermellón y el surco subnasal reconstruïdos.<sup>48</sup> Existen varias técnicas descritas: Le Mesurier, Tennison, Wynn, Millard. Y todas tienen en común

un diseño orientado para alargar los márgenes de la hendidura y así facilitar el cierre; y para romper con las líneas de la cicatriz, de tal forma que con la fibrosis y la contractura se minimice la deformidad labial. Se debe prestar especial cuidado a reorientar y reunificar la musculatura labial. En el caso de que la hendidura se extienda hasta la cavidad nasal, es necesario reposicionar el tejido hacia la línea media. <sup>40,48</sup>

**Palatorrafia:** es la corrección quirúrgica del paladar hendido, suele realizarse en una sola cirugía, pero también se puede dividir en dos: cierre del paladar blando y cierre del paladar duro; dependiendo del tamaño de la hendidura. <sup>48</sup>

**Objetivo:** corregir las funciones de habla y deglución sin interferir con el crecimiento maxilar posterior, mediante la creación de un mecanismo velofaríngeo competente y la separación de las cavidades oral y nasal.

**Planificación del tratamiento:** debido a que la reparación quirúrgica de la hendidura del paladar genera cicatrices, y restringe el crecimiento del maxilar, no se recomienda ejecutarla lo antes posible, en contraste con la corrección de la hendidura labial.

Se recomienda que el cierre del paladar blando se efectúe entre los 8 y los 18 meses de edad cuando se desarrollan las habilidades del habla, con el fin de desarrollar un mecanismo velo faríngeo funcional. <sup>48</sup>

La reparación del paladar duro puede posponerse si la hendidura es muy grande, al menos hasta que erupcionen todos los dientes permanentes. Lo ideal es hacerlo entre los 4 o 5 años cuando se ha producido una parte considerable del crecimiento maxilar.

Las técnicas para realizar este procedimiento son muy variadas de acuerdo con la anchura del defecto, grado de terminación, cantidad de tejido duro y blando disponibles y longitud del paladar.

**Cierre del paladar duro:** se realiza únicamente con tejidos blandos, los cuales se extienden a lo largo de la hendidura. Se incide sobre ellos con un bisturí y se disecan los colgajos, de tal forma que se afronten; regularmente se suelen realizar incisiones laterales paralelas a la hendidura, con el fin de liberar el tejido blando para que alcance a

afrontarse con el contralateral y se sutura herméticamente. Se sugiere hacer el cierre en dos capas, la primer capa corresponde a la mucosa del piso de las cavidades nasales y la segunda, a la mucosa palatina.<sup>48</sup>

**Cierre del paladar blando:** tiene un difícil acceso, debido a que está ubicado en la zona posterior de la cavidad oral. El paladar blando posee 3 planos que son mucosa nasal, músculo y mucosa oral. La reparación del paladar blando sigue ese mismo orden.<sup>48</sup>

La incisión se realiza sobre los márgenes de la herida, desde el extremo posterior del paladar duro, hasta el extremo distal de la úvula. El primer plano en suturarse es el de la mucosa nasal, que se sutura con la mucosa contralateral. En el caso de los colgajos musculares, no se debe de afrontar simplemente un lado con el otro; sino que se trata de afrontarlos en la zona posterior y lateral del paladar duro para permitir una adecuada función del mecanismo velofaríngeo; cuando la longitud del tejido muscular es insuficiente, se puede fracturar el gancho de la pterigoides para liberar los músculos tensores palatinos y de esta manera, lograr que se aproximen hacia la línea media.<sup>48</sup>

**Injertos en hendiduras alveolares:** el defecto en la hendidura alveolar no suele corregirse con los procedimientos anteriores, por lo tanto, queda un defecto residual lo que produce comunicación de la cavidad oral con la nasal.<sup>48</sup>

**Objetivo:** unir los segmentos alveolares, evitar el colapso de la arcada dental y proporcionar soporte óseo adecuado a los dientes que erupcionen en esa zona y también al labio.

**Planificación del tratamiento:** se lleva a cabo cuando el paciente tiene entre 6 y 10 años, ya que para ese entonces se ha alcanzado gran parte del crecimiento maxilar y es menos probable afectar al posterior crecimiento del maxilar.

**Técnica quirúrgica:** se realizan incisiones de espesor total a los lados de la hendidura, posteriormente se sutura la mucosa nasal para dejar un espacio libre donde se colocará el injerto óseo. Se puede utilizar hueso autólogo, o aloinjerto, con el fin de rellenar el defecto y su posterior

cicatrización con hueso neoformado. Por último, se debe de suturar la mucosa oral.<sup>48</sup>

## CAPÍTULO 5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El primer método de diagnóstico es la exploración; por medio de las características clínicas y la historia médica familiar, se tendrá un diagnóstico presuntivo, el cuál será corroborado mediante las pruebas auxiliares diagnósticas.

Los cromosomas de las células en metafase que son sometidas a un tratamiento especial se pueden observar con el microscopio.<sup>5</sup>

### 5.1 Cariotipo

La prueba más empleada para el diagnóstico citogenético es el cariotipo convencional, el cual permite observar los 23 pares de cromosomas de células somáticas, con un patrón de bandas claras y oscuras que es específico para cada cromosoma; se ordenan en pares homólogos por un medio computarizado, anteriormente se tomaban microfotografías y se acomodaban por pares.<sup>5,16</sup>

Las células más usadas para el estudio de los cromosomas humanos son los linfocitos de la sangre periférica<sup>1</sup>, pero cualquier célula del organismo que se divide, puede ser utilizada: fibroblastos, células de la médula ósea, células del líquido amniótico y de las vellosidades coriónicas.

Se emplea para:

- Monosomías y trisomías

- Translocaciones

- Deleciones e inserciones grandes<sup>5</sup>

La prueba, en linfocitos, consiste en utilizar sangre heparinizada inmersa en un medio de cultivo líquido en un tubo de ensayo y añadir sustancias promitóticas como la fitohemaglutina para estimular la división de los linfocitos T. después de 48 a 72 horas<sup>49</sup>, se le agrega un material antimitótico como la colchicina<sup>9</sup> para que el ciclo celular se detenga en la metafase; o al final de la profase (prometafase), usando timidina<sup>49</sup>. Dependiendo en cuál de los 2 momentos se detenga el ciclo, será el número de bandas observadas en los cromosomas.<sup>14</sup>

Se agrega una solución hipotónica para evitar que los cromosomas se sobrepongan unos a otros<sup>49</sup>. Posteriormente, se gotea el contenido del tubo de ensayo sobre una laminilla, lo que provoca que las células estallen y los cromosomas se esparzan para poder ser observados con ayuda de un microscopio o de un analizador digital.<sup>1</sup>

La nomenclatura empleada para los cromosomas en el cariotipo según la ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) es la siguiente: cada brazo del cromosoma (“q” o “p”) está dividido en regiones marcadas: p1, p2, p3, etc., o q1, q2, q3, etc., con conteo hacia afuera desde el centrómero <sup>49</sup>; cada región está delimitada por referencias específicas como los centrómeros, los telómeros, entre otras. Las regiones se dividen en bandas marcadas: p11 (p uno – uno), p12, p13, etc., y las bandas a su vez en sub-bandas: p11.1, p11.2; y sub-subbandas: p11.21, p11.22 con conteo hacia afuera desde el centrómero. <sup>49</sup> Figura 20

Técnicas de bandeo

**Bandeo G:** los cromosomas son sometidos a degradación controlada con tripsina y posteriormente se tiñen con Giemsa. Las bandas oscuras se denominan bandas G y las claras G negativas.

**Bandeo Q:** se utiliza un colorante fluorescente como la Quinacrina, la cual se une a DNA rico en uniones de A-T. Y se observan bandas Q mediante fluorescencia UV, las cuales corresponden a las bandas G de la tinción con Giemsa.

**Bandeo R:** es el patrón inverso al bandeo G (R = ing. Reverse). En esta técnica, el DNA se desnatura mediante calor en solución salina y se tiñe con Giemsa, las bandas R se tornan claras y son ricas en uniones G-C.

**Bandeo T:** técnica empleada para teñir los extremos terminales (telómeros) de los cromosomas.

**Bandeo C:** los cromosomas son expuestos a desnaturalización con una solución saturada de hidróxido de bario antes de teñirse con Giemsa, son útiles para detectar los centrómeros.<sup>14,16,17,49</sup>

En cuanto a la tinción, la técnica más usada actualmente es la de bandas G<sup>1,14</sup>. Se trata a los cromosomas con tripsina, que produce un patrón de bandas reconocible en cada uno de los cromosomas, después se le agrega el colorante Giemsa.

Dependiendo de cuántas bandas se obtengan por cada 23 cromosomas, se define la resolución en la que pueden verse los cromosomas en metafase, por ejemplo: de 450 a 550 bandas obtenidas en el cariotipo común GTG. Si se realiza al final de la profase (prometáfase), se obtiene una resolución mayor.<sup>1</sup>

Las bandas teñidas con Giemsa son oscuras y corresponden a zonas cromosómicas con pocos genes activos.

Estos procedimientos de bandeado permiten identificar el número normal de cromosomas en las células 2n (diploide) y, además, pérdida o ganancia de material genético de desde 5 Mb (millones de bases).<sup>1, 16</sup>

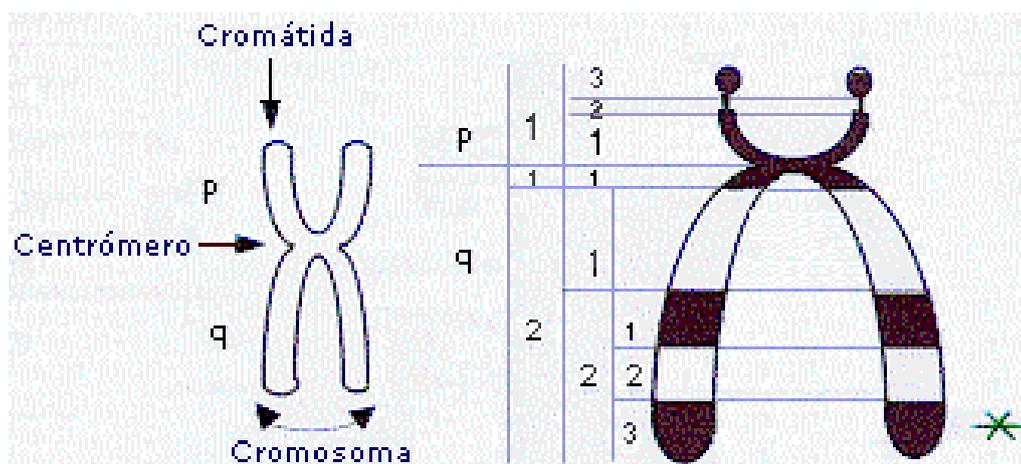


Figura 20 Partes y bandas de los cromosomas.<sup>50</sup>

## 5.2 Fluorescence in situ hybridization (FISH)

Se realiza mediante hibridación del DNA, es decir, separando las cadenas de DNA y uniéndolas a otra molécula.<sup>1</sup>En el caso de la FISH, se utilizan enzimas de restricción conocidas con el nombre de sonda; las cuales

localizan una secuencia específica de nucleótidos; dicha sonda está marcada con un fluorocromo, de tal forma que, al ser observadas con el microscopio pueden detectarse debido a la fluorescencia emitida. <sup>1, 16, 49</sup>

Se utiliza para la visualización de una secuencia particular, por lo que deberá realizarse bajo sospecha de un diagnóstico concreto. Es posible observar desde un gen hasta regiones pequeñas de los cromosomas en interfase o en metafase menores a 5 Mb.<sup>5,14,16</sup>

Las sondas de FISH se pueden unir a una secuencia específica, teñir el genoma completo (pintado cromosómico) o en la cariotipificación espectral y en la hibridación in situ con fluorescencia múltiple estas dos últimas tienen aplicación en células tumorales en las cuales existe un reordenamiento cromosómico complejo. <sup>16</sup>

La FISH sirve para identificar:

- Monosomías y trisomías

- Translocaciones

- Microdeleciones e inserciones <sup>5</sup>

### **5.3 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)**

En esta prueba, se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); en ella se emplean más de 40 sondas a la vez unidas entre ellas por medio de enzimas (ligasas)<sup>5,16</sup>, cada una para una región específica de interés, lo que permite observar múltiples localizaciones en una misma prueba y se pueden observar pérdidas y ganancias de 50 a 70 pares de bases (pb). Existen más de 300 paneles de sondas comerciales disponibles para el MLPA, dependiendo de la localización que se quiera estudiar.

Con esta técnica se puede:

- Detectar una variación en las secuencias genómicas, con alta resolución (50 a 70 pb)

- Detectar deleciones o trisomías

- Detectar mutaciones o cambios de bases únicas, pues la diferencia de una sola base impide la unión de la sonda.<sup>16</sup>

## **5.4 Array comparative genomic hybridization (aCGH)**

Consiste en miles de secuencias de DNA no marcadas o sondas unidas a superficies en formato de cuadrícula con coordenadas específicas.

Tiene una resolución de 10 a 100 veces mayor que el cariotipo, por lo que se pueden observar anomalías estructurales a lo largo de casi todo el genoma.

Entre sus indicaciones se encuentran:

- Déficit intelectual de causa desconocida

- Retraso en el desarrollo psicomotor

- Autismo

- Múltiples malformaciones congénitas

- Alteraciones cromosómicas balanceadas por cariotipo en un individuo fenotípicamente anormal

- Síndromes por micro alteraciones estructurales

El micro arreglo no reemplaza al cariotipo en la sospecha de alteraciones numéricas, ya que es más específico para alteraciones numéricas. <sup>16</sup>

## CAPÍTULO 6 PREVENCIÓN

Cuando los padres son portadores de translocaciones balanceadas, el riesgo de transmitirlo a la progenie es elevado. Es recomendable, iniciar a tomar ácido fólico desde antes del embarazo para prevenir anomalías del tubo neural.<sup>1</sup>

### 6.1 Asesoramiento genético

Consiste en proporcionar información sobre el riesgo de que ocurra o se repita una enfermedad genética en una familia. Para ello, es necesario:

- Contar con el diagnóstico preciso de la enfermedad
- Conocer el mecanismo de herencia del padecimiento<sup>51</sup>

El riesgo de repetición de síndromes cromosómicos en la familia es muy bajo pues la mayoría de las veces, las cromosomopatías son esporádicas<sup>1</sup>, pero el riesgo se eleva proporcionalmente con la edad materna.

### 6.2 Diagnóstico prenatal

Se trata de conocer la salud fetal, para tomar decisiones informadas en cuanto al manejo fetal prenatal, el periodo perinatal y el tratamiento neonatal.<sup>1, 49</sup>

Los métodos diagnósticos prenatales se clasifican en 2:

#### **Métodos no invasivos:**

**Tamiz prenatal:** en el segundo trimestre, se miden 4 sustancias en el suero materno (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica total, estriol libre e inhibina A) dependiendo de los valores obtenidos y analizados con un software, se puede predecir el riesgo de anomalías del tubo neural.

**Ultrasonido:** uno de los marcadores ultrasonográficos más importantes es la translucencia nucal (TN) que consiste en evaluar la presencia de líquido subcutáneo en la parte posterior del cuello, entre la piel y el tejido subyacente. Se mide entre la semana 11 y 13 con seis días.

**Resonancia magnética nuclear:** es un estudio complementario al de ultrasonido, el cual no tiene la limitante de verse obstruido por los movimientos fetales.

**DNA fetal libre:** se ha observado la presencia de ácidos nucleicos fetales libres de células en la sangre materna, lo cual favorece el estudio de los cromosomas 21, 18 y 13 que son los más frecuentemente afectados por las trisomías.<sup>1,49</sup>

### **Métodos invasivos:**

Implican obtener células fetales que pueden ser cultivadas para su análisis bioquímico, citogenético o del DNA; conllevan el riesgo de muerte fetal, por lo que se debe tener asesoramiento genético y un consentimiento informado.<sup>1</sup>

**Amniocentesis:** se extraen aproximadamente 20 ml de líquido amniótico entre las semanas 14 y 19 mediante punción transabdominal siempre verificando mediante ultrasonido, la posición de la aguja y la posición fetal. Permite identificar alteraciones cromosómicas, enfermedades causadas por deficiencias enzimáticas. Su desventaja es que se deben esperar 2 semanas para obtener los resultados.

**Biopsia de vellosidades coriónicas:** consiste en tomar una muestra por medio de punción transabdominal o con un catéter por vía vaginal bajo la guía del ultrasonido. Se puede realizar entre la onceava y la doceava semana del embarazo, los resultados se obtienen 2 semanas después.<sup>1</sup>

## **CONCLUSIONES**

1. La mayoría de las cromosopatías no son compatibles con la vida; de los individuos que sobreviven, la mayoría cursa con trisomía 21.
2. Gracias a los avances médicos de la actualidad, es posible prolongar la vida de la mayoría de los pacientes portadores de cromosopatías.
3. Los principales objetivos de tratamiento son las alteraciones sistémicas: cardíacas, respiratorias, renales; y en un plano secundario las alteraciones craneofaciales.
4. El riesgo de concebir un hijo con alteraciones cromosómicas aumenta de manera directamente proporcional con la edad materna.
5. La información, puede ayudar a los padres de individuos portadores de alteraciones cromosómicas en el manejo y cuidados que deben de tener con estos pacientes, así como el riesgo que se tiene de concebir a otro individuo con alguna alteración similar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LISKER P 2 Lisker R., Grether P. Introducción a la genética humana. 3ª edición. México ed el manual moderno, 2013. Pp.1-10, 125, 127, 134-136, 141- 143, 145, 155, 214, 217, 221
2. PASSANGE P4 Passarge E. Color atlas of genetics. 2ª.ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp4
3. MOLECULAR BIOLOGY APPLICATIONS IN ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY PP1 Al-Eid R. Molecular Biology Applications in Oral and Maxillofacial Surgery. Cosmetology and Oro Facial Surgery 2018; 4: 1-8
4. HUMAN GENETICS IN ORAL MEDICINE: A REVIEW PP62 Gupta M., Jyoti B., Srivastava R., Pachauri A. Human genetics in oral medicine: A review. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology 2014; 26: 62-68
5. Evans J. Lo esencial en célula y genética 1ª. ed. España. Ed. Elsevier Health Sciences; 2011. Pp: 129, 139-140, 173-180.
6. ROSS pp25 Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. With Correlated Cell and Molecular Biology, 7ª. Ed. Philadelphia, Editorial Wolters Kluwer 2015 Pp. 25, 81-82, 92, 96 -98.
7. Gartner pp13 Gartner L.P. Textbook of histology 4ª. Ed. Barcelona, editorial Elsevier 2017 Pp. 13, 27, 131- 132, 141-142, 145- 146
8. [Figura 1: https://www.lifeder.com/tipos-celulas/](https://www.lifeder.com/tipos-celulas/)
9. Geneser pp132 Brühl A., Christensen E. I., Tranum – Jensen J., Qvortrup K., Geneser F. Geneser's Histology 4ª Ed. Madrid, España, Editorial Médica Panamericana 2014 Pp. 131- 132, 141- 142, 145- 146.
10. Figura 2: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-13-Esquema-del-ciclo-celular-de-un-organismo-diploide-se-considera-que-la-fase-fig8\\_319478487](https://www.researchgate.net/figure/Figura-13-Esquema-del-ciclo-celular-de-un-organismo-diploide-se-considera-que-la-fase-fig8_319478487)
11. [Figura 3: https://es.123rf.com/photo\\_15085342\\_la-división-celular-mitosis-esquema.html](https://es.123rf.com/photo_15085342_la-división-celular-mitosis-esquema.html)
12. [Figura 4: https://es.123rf.com/photo\\_23241698\\_la-meiosis-la-división-celular-diagrama-vectorial.html?fromid=aXZJL1VDb3VXWENNWk5JZ0pDR0g3dz09](https://es.123rf.com/photo_23241698_la-meiosis-la-división-celular-diagrama-vectorial.html?fromid=aXZJL1VDb3VXWENNWk5JZ0pDR0g3dz09)
13. DeLong L. Burkhardt N. W. General and oral Pathology for the dental hygienist. 2ª. Ed. Barcelona, España, Editorial Wolters Kluwer Health, 2015 Pp: 125, 127, 134- 136.
14. Rubin R., Strayer D. Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine, 6ª. Ed.; Barcelona,

- España, Editorial Wolters KluwerHealth/ Lippincott Williams & Wilkins, 2012 pp 214-215, 221-226, 228.
15. Figura 5: <https://respuestas.tips/como-se-llaman-las-partes-del-cromosoma/>
  16. Cromosomas cromosomopatías y su diagnóstico pp30: Esparza-García E., Cárdenas-Conejo A., Huicochea-Montiel J. C, Araujo-Solís M. A. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr 2017; 84 (1): 30-39.
  17. Chromosyndromes pp1 Luthardt F. W., Keitges E. Chromosomal Syndromes and Genetic Disease Encyclopedia of Life Sciences 2001; Pp: 1- 12
  18. Alberts pp1099 Alberts B. Essential cell biology 3ª. Ed.; México, Editorial Médica Panamericana, 2011 Pp:1099
  19. Vinay K. Abbas, A. K., Perkin, J. A. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 9ª. Ed.; Ámsterdam: Elsevier, 2015 Pp: 159 – 162, 165, 166.
  20. Real Academia Nacional de Medicina (España), Diccionario de términos médicos 1ª. Ed.; México, Editorial Médica Panamericana, 2012 Pp 1492
  21. Gorlin R, Cohen M. M. Levin L. S., Syndromes of the head and neck, 4ª. Ed. New York, Editorial Oxford University Press, 2001 Pp 45 – 47, 860
  22. Macho V., Coelho A., Areias C, Macedo P, Andrade D., Craniofacial Features and Specific Oral Characteristics of Down Syndrome Children, OHDM, 2014; 13 (2): 408 – 41.
  23. Lefaiivre J. F, Cohen S. R., Burstein F. D., Simms C., Scott P. H., Montgomery G. L., Graham L., Kattos A. V., Down Syndrome: Identification and surgical management of obstructive sleep apnea, Plast Reconstr Surg. 1997; 99 (3): 629 – 637.
  24. Limeres P. J, Jiménez J, Ruiz J, Cutando A., Fernandez J., Lizasoro M., Diniz M, Diz P. Survival of dental implants in

- patients with Down syndrome: A case series, *J Prosthet Dent*, 2016; 116 (6): 880 – 884
25. Figura 8: <https://sindrome-de.com/patau/>
26. Kamal M., Varghese D., Bhagde J., Singariya G., Simon A, Singh A., Anesthesia in a child operated for cleft lip associated with Patau's syndrome, *Rev Bras Anestesiol*, 2018; 68 (2): 197 – 199.
- 27.. Figura 9:  
<http://discapacidadrosario.blogspot.com/2013/05/sindrome-de-edwards.html>
28. Figura 10: [https://www.researchgate.net/figure/A-7-year-old-girl-with-pterygium-colli-associated-with-Turner-syndrome\\_fig13\\_266623250](https://www.researchgate.net/figure/A-7-year-old-girl-with-pterygium-colli-associated-with-Turner-syndrome_fig13_266623250)
29. Figura 11: [https://www.researchgate.net/figure/Symptoms-of-klinefelter-syndrome\\_fig7\\_49596100](https://www.researchgate.net/figure/Symptoms-of-klinefelter-syndrome_fig7_49596100)
30. Buchanan E., Hollier L., Overview of craniosynostosis, Up To Date. Hallado en: ([https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-craniosynostosis?topicRef=2926&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-craniosynostosis?topicRef=2926&source=see_link))
31. Hollier L. Craniosynostosis syndromes, Up To Date. Hallado en: ([https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/craniosynostosis-syndromes?topicRef=2910&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/craniosynostosis-syndromes?topicRef=2910&source=see_link))
32. Raspall G. Enfermedades maxilares y craneofaciales: atlas clínico 1ª. Ed. México, Editorial Salvat, 1990. Pp:12, 14, 30
33. Fadda M., Lerardo G., Ladniak B., Di Giorgio G., Caporlingua A, Raponi I., Silvestri A., Treatment timing and multidisciplinary approach in Apert syndrome. *Annali di Stomatologia*. 2015; 6(2): 58- 63.
34. <https://www.chop.edu/conditions-diseases/apert-syndrome>
35. <http://www.aamade.com/casos-clinicos/sindrome-de-crouzon.html>

36. Sapp J, Eversole L., Wysocki G. Contemporary oral and maxillofacial pathology 2<sup>a</sup>. Ed. Madrid, Editorial Elsevier, 2005. Pp: 39
37. Vazquez M. Síndrome de Treacher Collins. Orpha Net. Hallado en: ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=861](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=861))
38. Buchanan E., Hollier L., Syndromes with craniofacial abnormalities. Up To Date. Hallado en: ([https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/syndromes-with-craniofacial-abnormalities?topicRef=2910&source=see\\_link](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/syndromes-with-craniofacial-abnormalities?topicRef=2910&source=see_link))
39. <https://www.adelaidenow.com.au/business/sa-business-journal/worlds-most-famous-treacher-collins-sufferer-inspires-zack-2-of-mannum/news-story/5a7737ac9d0591122a8448b087567c65>
40. Pala A., Sonvanshi N., Chromosomal Abnormalities Associated With Cleft Lip and Cleft Palate. Science Journal Of Clinical Medicine, 2016; 5 (4-1): 64 – 69.
41. Khansa I., Hall C., Madhoun L., Splaingard M., Baylis A., Kirschner R., Pearson G., Airway Feeding Outcomes of Mandibular Distraction, Tongue-Lip Adhesion, and Conservative Management in Pierre Robin Sequence: A prospective Study. Plastic and Reconstructive Surgery Journal, 2017; 139 (4): 975 – 983.
42. <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/polysomnography/about/pac-20394877>
43. Flores R., Tholpady S., Sati S., Fairbanks G., Socas J., Choi M., Havlik R. The Surgical Correction of Pierre Robin Sequence: Mandibular Distraction Osteogenesis Versus Tongue-Lip Adhesion. Plastic and Reconstructive Surgery Journal, 2014; 133 (6): 1433 – 1439.
44. Morovic C.G. Manejo actual en síndrome de Pierre Robin, Rev.chil.pediatr 2004; 75: 36 – 42 IMAGEN DE SECUENCIA PIERRE ROBIN

45. Sorolla J., Anomalías Craneofaciales. Rev. Med.Clin.Condes, 2010; 21 (1): 5-15.
46. <https://www.marybridge.org/services/maxillofacial-review-board/maxillofacial-cleft-lip-cleft-palate/> Figura labio PH
47. Yoon A., Pham B., Dipple K., Genetic Screening in Patients with Craniofacial Malformations, J Pediatr Genet, 2016; 5: 220 – 224.
48. Hupp J., Ellis E., Tucker M. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, 6ª. Ed. España, Editorial Elsevier, 2014 Pp: 586, 593, 594, 596.
49. Strachan T, Read A. Human molecular genetics 3ª. Ed. México D.F., Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2006 Pp 45, 48, 49
50. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/Images/>
51. Lin A., The Partnership of Medical Genetics and Oral and Maxillofacial Surgery When Evaluating Craniofacial Anomalies, J Oral Maxillofac Surg, 2015; 73 (12) :S 13 -16

## ANEXO

Tabla 1 Historia del desarrollo cronológico de la genética humana. <sup>1</sup>

1839	Teoría celular	Schelden, Schwan
1859	Teoría de la evolución	Darwin
1865	Herencia mendeliana Biométrica	Mendel, Galton
1877	Identificación de los cromosomas	Flemming
1900	Grupos sanguíneos ABO	Landsteiner
1902	Individualidad bioquímica	Garrod
1903	Los cromosomas portan genes	Sutton, Boveri
1908	Herencia de los grupos ABO Genética de poblaciones	Ottenburg, Epstein Hardy-Weimberg
1911	“Enlace” en la Drosophila	Morgan
1911	Asignación de un gen en el hombre	Wilson
1927	Mutagenicidad de los rayos X	Müller
1940	Concepto de polimorfismo	Ford
1944	Identificación del DNA como el material genético	Avery
1949	Cromatina sexual	Barr
1953	Estructura del DNA	Watson, Crick
1956	Secuencia de aminoácidos del Hb “S”	Ingram
1956	Número de los cromosomas humanos	Tjio, Levan
1959	Primera cromosomopatía en el hombre	Lejeune
1960	Sexo prenatal Cultivo de cromosomas en sangre Cromosoma Philadelphia	Riis, Fucks Moorhead Nowell, Hungerford
1961	Tamiz bioquímico en el hombre	Guthrie
1961	Inactivación del cromosoma X	Lyon
1961	Código genético	Niremberg
1964	Ultrasonido prenatal	Donald
1966	Análisis cromosómico prenatal	Breg, Steal
1967	Asignación de un gen autosómico	Weiss, Green
1970	Bandas cromosómicas Uso de enzimas de restricción Síntesis in vitro de un gen	Casperson Nathan, Smith Khorana
1972	Tamiz de la (alfa) proteína	Brock
1973	Sistema HLA y enfermedades El cromosoma Ph (bandas)	Terasaki Rowley
1977	Clonación del primer gen humano Transcriptasa reversa	Shine Temin, Baltimore
1978	Variación en el tamaño de los fragmentos de restricción (VTFR) Primer diagnóstico por DNA	Kan
1979	Fertilización in vitro Insulina por ingeniería genética	Edwards, Steptoe Goedde
1985	“Huellas” de DNA Reacción en cadenas de polimerasa	Jeffreys Mullis

1987	Proyecto Internacional del Genoma Humano	Varios autores
2003	Fin de la secuenciación del genoma	Watson-Collins, Venter
2011	Primer organismo con genoma sintético	Venter