



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y AMBIENTALES EN EL
DESARROLLO DE LABIO Y PALADAR FISURADO.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

GRECIA DADINIRT HERNÁNDEZ DÍAZ

TUTOR: Esp. HERNÁN CASTILLA CANSECO

Ciudad Universitaria, CDMX

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

Principalmente quiero agradecer a mis padres: la maravillosa CD. Rosario Díaz y el siempre constante Mtro. Florentino Hernández por apoyarme en todos mis sueños, por enseñarme a no rendirme, por enseñarme el valor del trabajo duro, por su cariño, sus enseñanzas y una gran lista que no terminaría. No tengo forma de agradecerles lo suficiente todo lo que han hecho y sacrificado por mí. Los amo.

A mi abuelita Olga Díaz por siempre motivarme a salir adelante, su cariño incomparable y su apoyo. Ah y por enseñarme que el amor si es un ingrediente.

A mi hermana, mis tíos y primos que me permitieron aprender más con ellos y de ellos y me empujaron a continuar.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que me permitió formar parte de ella, y me acogió durante 5 años llenos de experiencias distintas y conocimiento.

A los excelentes profesores que han formado parte de mi vida y mi desarrollo y quienes no dudaron en compartir conmigo sus conocimientos y motivarme a seguirme esforzando.

A los doctores del seminario de cirugía, que compartieron con nosotros su pasión por la odontología, su tiempo, experiencia y conocimientos además de tenernos una enorme paciencia y disposición para enseñar; en especial a la doctora Dayanira Hernández por preocuparse por nosotros, echarnos porras y permitirnos un seminario lleno de conocimiento y práctica, así como a mí tutor, el doctor Hernán Castilla por ayudarme con mi proyecto y abrirme las puertas de su oficina y su hospital. Los estimo mucho.

A todos los Dioses que me permitieron llegar hasta aquí.

Finalmente, quiero agradecer a todos los pacientes, amigos y familiares que se pusieron en mis manos y me permitieron formar parte de su salud bucal, ayudándome en mi formación académica. Gracias por confiar en mí.

ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN	5
2) PROPÓSITO	5
3) DEFINICIÓN	6
4) PREVALENCIA	7
5) EMBRIOLOGÍA (DESARROLLO FACIAL)	10
6) TIPOS DE LABIO FISURADO Y PALADAR HENDIDO	13
7) FACTORES DE RIESGO	16
7.1 Factores de riesgo genético	16
7.1.1 Sindrómicos	
7.1.1.1 Síndrome Velo cardio facial	19
7.1.1.2 Síndrome Orofaciodigital	20
7.1.1.2.1 OFD I: Síndrome de Psaume o Papillon- Léage	21
7.1.1.3 Síndrome de Down	22
7.1.1.4 Síndrome de Van der Woude	23
7.1.1.5 Microsomía hemifacial Golden Har	24
7.1.1.6 Displasia ectodérmica	25
7.1.1.7 Ectrodactilia	26
7.1.1.8 Síndrome de Hay- Wells	27
7.1.1.9 Síndrome de Treacher Collins	28
7.1.1.10 Síndrome de Stickler	29
7.1.1.11 Síndrome de Pierre Robin	30
7.1.2 No sindrómicos	
7.1.2.1 Gen Shh	32
7.1.2.2 MSX1	34
7.1.2.3 TGFB	36
7.1.2.3.1 TGFB3 aislado	39
7.1.2.4 IRF6	40
7.1.2.5 TGFA	41
7.1.2.6 MTHFR	41
7.1.2.7 C677T	42
7.1.2.8 TCN2	43
7.1.2.9CBS	44
7.1.2.10 SATB2	45

7.2 Factores ambientales	47
7.2.1 Ácido fólico	48
7.2.1.1 variante mexicana de MTHFR	
7.2.1.2 Antagonistas del ácido fólico	48
7.2.2 Diabetes y obesidad de la madre	49
7.2.3 Tabaquismo activo y pasivo	51
7.2.5 Alcoholismo	53
7.2.5 Fenitoína	55
7.2.6 Bandas amnióticas	56
8) EL ROL DEL ODONTÓLOGO EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON LABIO FISURADO Y PALADAR HENDIDO.	58
9) CONCLUSIONES	61
10)REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

1) INTRODUCCIÓN:

El labio y paladar hendido es un defecto congénito de las estructuras bucales, es una hendidura en el labio y/o en el paladar, que se presenta aproximadamente en uno de cada 750 recién nacidos vivos.

En México tiene gran relevancia, ya que Armendares y Lisker reportan 1.39 casos por cada 1000 nacidos vivos, lo que representa 3321 casos nuevos anuales. La frecuencia es: 21% del labio hendido aislado, 33% de fisura palatina aislada y 46% ambas lesiones simultáneas, también es más frecuente el labio hendido unilateral del lado izquierdo. El labio afecta más frecuentemente a hombres y el paladar a mujeres. (1)

Los estados de mayor incidencia son: Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Puebla y Veracruz, aportando más de 1500 casos nuevos.

La etiología que se asocia a la presencia de estas malformaciones congénitas se cataloga como multifactorial, y se divide entre factores genéticos y ambientales. La etapa de mayor riesgo para que ocurran estos problemas es de la cuarta a la octava semana de gestación, pues es en estas semanas donde se inicia el desarrollo de la cara cuando las células de la cresta neural migran para formar los primordios faciales; se puede afectar el crecimiento, la migración, la diferenciación y las apoptosis celulares. (2)

2) PROPÓSITO

Comprender los factores genéticos y ambientales que influyen para el desarrollo del labio fisurado y el paladar hendido.

Identificar en la literatura la importancia de los genes, sus interacciones y alteraciones, así como su papel en el desarrollo de defectos congénitos, en especial del labio y paladar fisurado.

Entender el rol del cirujano dentista en el proceso de atención de los pacientes con labio y paladar hendido como parte de un equipo transdisciplinario.

3) DEFINICIÓN :

El labio fisurado y paladar hendido forman parte de las malformaciones congénitas más frecuentes en México. Las malformaciones congénitas son aquellos defectos caracterizados por anomalías funcionales, estructurales, morfológicas o posicionales de un órgano o una parte de él, e incluso una gran sección anatómica principalmente macroscópicas que pasan antes del nacimiento. Los defectos estructurales y funcionales generalmente ocurren durante el desarrollo prenatal y usualmente son reconocidos en el nacimiento, pero en una minoría de los casos, se diagnostican tardíamente, incluso un año después del nacimiento. (3)

Labio hendido: la hendidura está en el labio y en la encía superior. El labio puede variar desde una leve muesca o un vestigio cicatrizal hasta una gran abertura que puede llegar hasta la nariz. Recibe distintos nombres según su ubicación: unilateral derecho o izquierdo incompleto, unilateral derecho o izquierdo completo y bilateral completo.(1)

Paladar hendido: la hendidura abarca el paladar duro y el blando. El paladar no se cierra completamente, deja una abertura que se extiende hasta la cavidad nasal. Puede comprometer cualquier lado del paladar, extenderse desde la parte anterior de la boca (paladar duro) hasta la garganta (paladar blando), puede también incluir el labio. El paladar hendido no es tan perceptible como el labio, puede ser anomalía única o asociarse a otros síndromes.

Labio y paladar hendido (LPH): la hendidura abarca ambas partes. (1)

4) PREVALENCIA

En dos años de revisión (de 2008 a 2010) se identificaron en México 9.6 casos nuevos de labio y paladar hendido por día que representaban 3,521 casos nuevos al año. En 2007 la tasa nacional de labio y/o paladar hendido por cada 1,000 nacidos vivos fue de 0.77, ubicando al estado de Tabasco con un valor anual de 0.10 por cada 1,000 nacidos vivos. En 2008 la tasa ascendió a 0.91 por cada 1,000 nacidos vivos en la entidad, cifra que se elevó en 2009 con una tasa de 0.97 por cada 1,000 nacidos vivos. El boletín del Instituto Nacional de Estadística y Geográfica (INEGI) señaló las malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas y deformidades como la segunda causa de mortalidad en menores de un año en Tabasco en el año 2011.. En dos años de revisión (de 2008 a 2010) en el Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso» de la ciudad de Oaxaca prevalecieron 24 casos en la población infantil oaxaqueña de recién nacidos. En el periodo comprendido de enero a diciembre de 2015 se reportaron en México 799 casos nuevos (60%) en el género masculino y 529 (40%) en el femenino.

Según los reportes a nivel nacional de los últimos siete años revisados de 2008 a 2014, el total de casos descritos en los anuarios de morbilidad de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud se compararon con los casos reportados en 2015. En enero se registraron 100 casos de labio y paladar hendido, situándose en la zona de éxito dentro de los casos esperados y en febrero 114 casos en la misma zona. En marzo alcanzaron la zona de alerta por cruzar el tercer cuartil, con 134 casos de los 108 esperados en el mes para considerarse exitosos. En abril llegaron a la zona de éxito con 108 casos, menos de los esperados en el mes. En mayo alcanzaron la zona de seguridad con 119 casos de los 114 esperados en el mes. En junio llegaron a la zona de éxito con 119 casos menos de los esperados en el mes. En julio se posicionaron en la zona de alerta con 140 casos, ubicándose en el tercer cuartil. En agosto se registraron 99 casos, situándose en la zona de éxito por por debajo del primer cuartil. En septiembre se reportaron 100 casos, descendiendo a 96 casos en octubre y 89 en noviembre, alcanzando la zona de éxito y en diciembre hubo 97 casos, posicionándose en la

zona de seguridad. Balderas y cols. mencionan al género masculino con 54.8% de los casos sobre el género femenino. A nivel nacional, durante el mismo año, los meses de marzo y julio lograron cifras muy altas, ubicándose en la zona de alerta, a diferencia de los años anteriores en los que enero, marzo y septiembre alcanzaron los picos más altos, tomándose como referencia para la zona epidémica. (4)

El 75% de los casos con diagnóstico de labio y paladar hendidos es multifactorial y del 20 al 25% existe algún antecedente familiar. El labio hendido, el labio hendido con paladar hendido (LPH) y el paladar hendido son los tipos más frecuentes de hendidura orofacial y de las malformaciones congénitas de la cabeza y cuello más comunes alrededor del mundo. Es la anomalía congénita más frecuente de la cara. Se produce una alteración en el mesodermo de los procesos nasales medios con los procesos maxilares. La frecuencia varía de 0.8 a 1.6 casos por 1,000 nacimientos. El labio y paladar hendidos en la raza oriental reporta que 1.2 de cada 1,000 recién nacidos presentan esta anomalía, mientras que en población de raza negra es de 1 caso por 2,500 nacidos. La deformidad del labio y paladar ocurre en uno de cada 700 recién nacidos. Su etiología es multifactorial, pero se conoce que no hay influencia por la raza. Las hendiduras se presentan con mayor incidencia en hombres que en mujeres, y en comparación a la población normal existe un 5% de mayor probabilidad que nazca otro niño con hendidura dentro de la misma familia.(5)

Las entidades federativas en donde se concentró el mayor número de casos de Labio fisurado y paladar hendido se ubicaban en el centro del país, con 51.2%; también correspondieron en su mayoría a las de mayor número de nacimientos: Estado de México, Ciudad de México, Veracruz, Puebla, Guanajuato, Jalisco y Michoacán, y no fueron necesariamente las de mayor prevalencia —con excepción de la Ciudad de México, Veracruz y Puebla—.

Las tasas de prevalencia más elevadas por entidad federativa para el periodo 2008-2014, por arriba de la tasa de prevalencia nacional correspondieron a Campeche, Aguascalientes, Hidalgo, Tlaxcala, Tabasco, Ciudad de México, Querétaro, Coahuila, Yucatán, Guanajuato, Oaxaca, Puebla, Colima y Veracruz.

El mayor número de casos coincidieron con los que, a su vez, poseían mayor concentración poblacional y varios de ellos correspondieron a las capitales de las entidades federativas, como Puebla, Aguascalientes, Toluca, Querétaro, Saltillo, Guadalajara, Mérida, Xalapa, Durango, etcétera; sobresalieron la Ciudad de México y el Estado de México, con 13 delegaciones y 18 municipios. (6)

Cuadro 2. Tasas de prevalencia del labio hendido y labio hendido con paladar hendido en recién nacidos vivos por sexo, subcategoría de la CIE-10. México 2008-2014.							
Causa por subcategoría según la CIE-10	Sexo del recién nacido			Prevalencia por 10,000 NV			Relación
	Masc.	Fem.	Total	Masc.	Fem.	Total	M:F
Q36.0 Labio leporino, bilateral	766	479	1,247*	1.0	0.7	0.8	1.6:1
Q36.1 Labio leporino, línea media	277	198	476*	0.4	0.3	0.3	1.4:1
Q36.9 Labio leporino, unilateral	1,332	810	2,146*	1.8	1.1	1.4	1.6:1
Total Q36 Labio leporino	2,375	1,487	3,869*	3.1	2.0	2.6	1.6:1
Q37.0 Fisura del paladar duro con labio leporino, bilateral	264	168	432	0.3	0.2	0.3	1.6:1
Q37.1 Fisura del paladar duro con labio leporino unilateral	260	181	442*	0.3	0.2	0.3	1.4:1
Q37.2 Fisura del paladar blando con labio leporino, bilateral	131	76	207	0.2	0.1	0.1	1.7:1
Q37.3 Fisura del paladar blando con labio leporino, unilateral	215	129	344	0.3	0.2	0.2	1.7:1
Q37.4 Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, bilateral	75	56	131	0.1	0.1	0.1	1.3:1
Q37.5 Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino, unilateral	107	65	172	0.1	0.1	0.1	1.6:1
Q37.8 Fisura del paladar labio leporino, bilateral, sin otra especificación	365	225	591*	0.5	0.3	0.4	1.6:1
Q37.9 Fisura del paladar labio leporino, unilateral, sin otra especificación	1,006	668	1,677*	1.3	0.9	1.1	1.5:1
Total Q37 Fisura del paladar con labio leporino	2,423	1,568	3,996*	3.2	2.2	2.7	1.5:1
Total Q36-Q37 Labio hendido + labio hendido con paladar hendido	4,798	3,055	7,865*	6.3	4.2	5.3	1.6:1

* La diferencia en la suma de hombres más mujeres con relación al total corresponde a ausencia de dato.
 NV = Nacidos vivos. Masc. = Masculino Fem. = Femenino
 M: F = Masculino-Femenino CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión.
 Fuente: Elaboración propia, utilizando las bases de datos de nacimientos vivos ocurridos de la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud.

Fig. 1 tasas de prevalencia de labio hendido, y labio hendido con paladar hendido (4)

5) EMBRIOLOGÍA

¿Cuándo hay mayor riesgo de que aparezcan?

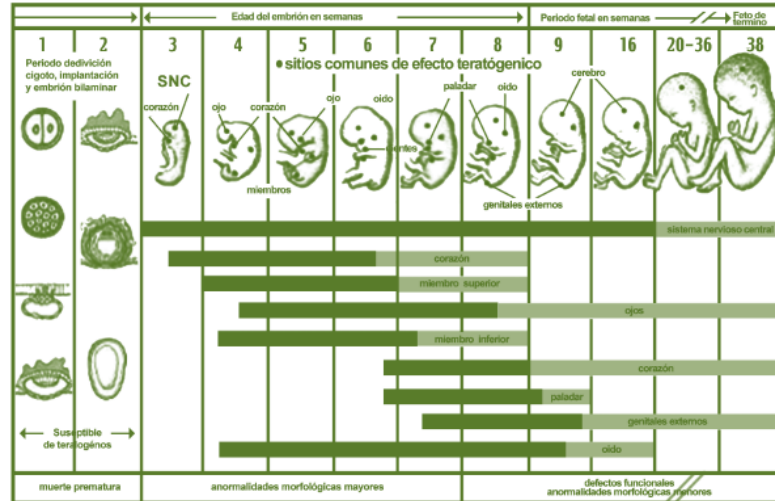


Fig. 2 Riesgo de aparición de anomalías morfológicas (1)

La cara se desarrolla desde finales de la cuarta hasta la séptima semana de vida intrauterina de cinco procesos o prominencias que rodean una depresión central, llamada estomodeo, o cavidad oral primitiva, la cual constituye la futura boca.

Las cinco prominencias son: una prominencia frontonasal o proceso frontal o frontonasal y dos pares de prominencias maxilares y mandibulares; todas tienen origen en el ectomesénquima de la cresta neural que migra desde su localización dorsal inicial a las regiones de la cara y el cuello. El estomodeo está demarcado en su parte interior por la membrana bucofaringea (unión de ectodermo y endodermo), que lo separa del intestino anterior hasta el día 281, o día 243, cuando se desintegra y establece comunicación entre las dos cavidades.

Durante la quinta semana, las prominencias crecen ventral y medialmente y aparecen sobre la prominencia frontonasal las plácodas olfatorias o nasales. En la sexta semana, las plácodas nasales se invaginan, o se ven más profundas por el crecimiento de la prominencia, para formar una fosita nasal, que divide el proceso frontonasal en cuatro partes: dos procesos nasales medios y dos procesos nasales laterales.

Durante la sexta semana, los procesos nasales medios migran uno hacia el otro y se unen por llenamiento del surco, para al final de la séptima semana expandirse en su extremo inferior y formar el proceso intermaxilar o globular. La punta de las prominencias maxilares crece, se encuentra con el proceso intermaxilar y se fusiona con él.

El surco entre el proceso nasal lateral y la prominencia maxilar es llamado surco naso lagrimal. Durante la séptima semana, el ectodermo del piso de este surco se invagina en el mesénquima subyacente para formar el conducto naso lagrimal.

Este conducto es rodeado por el hueso maxilar en formación. Después del nacimiento tiene como función el drenaje de las lágrimas hacia la cavidad nasal.

La prominencia mandibular aparece inicialmente en el día 23, como un proceso dividido bilateralmente que durante la cuarta y quinta semana se une en la línea media y elimina el surco por medio de un proceso de llenamiento en donde el mesénquima subyacente crece y borra el surco; es decir, no hay fusión de procesos con reabsorción de epitelios. A esto se le denominará unión, para diferenciarlo de la fusión donde se supone hay aproximación de epitelios, reabsorción de éstos y luego el encuentro de mesénquima

La boca se reduce a su anchura final durante el segundo mes de vida intra uterina, a medida que se fusionan las porciones laterales del maxilar y la mandíbula, creando las mejillas.

De acuerdo con His 1885 y Peter 1913, citado por Meikle, la fusión de la prominencia frontonasal con las dos prominencias maxilares resulta en la formación del filtrum, teniendo éste su origen en el proceso globular. Según Frazer 1931, citado por Meikle, el filtrum del labio superior es formado por la prolongación de los procesos maxilares hasta encontrarse en la línea media, quizá porque esto sucede con el hueso maxilar subyacente.

Las prominencias nasales medias, nasales laterales y la prominencia maxilar de cada lado se integran por fusión de sus epitelios. La falla en la desintegración normal, en el proceso de muerte celular o transformación mesenquimal, produce la

hendidura del labio superior y paladar anterior, por obstaculización de la unión del mesénquima maxilar y nasal medio. Las hendiduras bilaterales anormales producen una prominente “trompita” o “proboscis” de la fusión de las prominencias medias nasales (proceso globular).

La fusión de la prominencia maxilar y nasal media en su punto de contacto es llamada aleta nasal; este epitelio posicionado verticalmente bajo cada ventana nasal separa las prominencias y cuando esta aleta desaparece, el labio se fusiona. Esto proporciona la continuidad del maxilar superior y el labio y la separación de las fosas nasales del estomodeo.

Del proceso frontonasal se derivan estructuras profundas y superficiales a saber: profundas, frente-sienes, estructura neurosensorial óptica, cápsula nasal, paladar primario o pre maxila y 4 dientes incisivos superiores, y superficiales, lomo o puente nasal, punta nasal, columnela nasal y filtrum labial.

Durante la séptima semana de vida intra uterina (VIU) ocurre un cambio en el riego sanguíneo de la cara desde la arteria carótida interna a la externa, como resultado de la atrofia de la arteria estapedial. Este cambio ocurre en un tiempo crítico del desarrollo de la cara media y el paladar, proporcionando el potencial para el deficiente riego sanguíneo y los defectos consecuentes del labio y paladar superior. Los tres grupos de prominencias o procesos faciales derivan su inervación sensitiva de las tres divisiones del trigémino. La oftálmica al proceso frontonasal, la maxilar al proceso maxilar y la mandibular al proceso mandibular (7).

6) TIPOS DE LABIO FISURADO Y PALADAR HENDIDO

El labio y paladar hendido se clasifican de acuerdo con las estructuras anatómicas afectadas, pudiendo ser sólo el labio, el paladar blando o duro o la inclusión de ambos. En el labio hendido la fisura se localiza en el labio y en la encía superior, puede variar desde una leve muesca hasta una gran abertura que puede llegar hasta la nariz. Recibe distintos nombres según su ubicación, ya sea unilateral incompleto, unilateral completo y bilateral completo.

En el paladar hendido (PH) la hendidura abarca el paladar duro, el blando o ambos. El paladar no se cierra completamente, deja una abertura que se extiende hasta la cavidad nasal, puede afectar cualquier lado del paladar y extenderse desde la parte anterior de la boca (paladar duro) y llegar hasta la garganta (paladar blando), también puede incluir el labio. En el labio y paladar hendido (LPH), la hendidura abarca ambas partes, el labio y el paladar y puede ser unilateral o bilateral. Además afecta el área nasal.

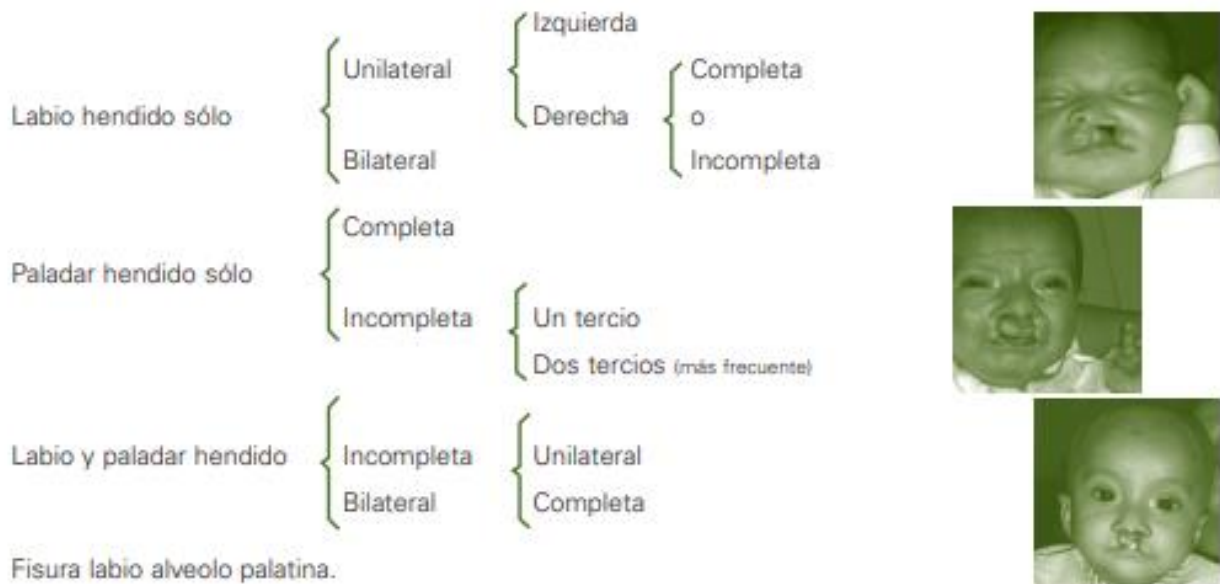


Fig.3 clasificación de Kernaham y Stark (1)

La clasificación de Kernaham y Stark del labio y paladar hendido comprende:

Grupo I: Hendido del paladar primario (labio y premaxila).

1. Unilateral (total y subtotal).
2. Mediana (total y subtotal).
3. Bilateral (total y subtotal).

Grupo II: Hendiduras del paladar secundario (total, subtotal y submucoso).

Grupo III: Hendiduras de paladar primario y secundario.

1. Unilateral (total y subtotal).
2. Mediana (total y subtotal).
3. Bilateral (total y subtotal). (8)

Dentro de la Clasificación Internacional de enfermedades en su 10ª edición (CIE 10) el labio fisurado y paladar hendido, se encuentra en el capítulo XVII (Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas), en la sección Q35-Q38 (Malformaciones de labios, boca y paladar) de la siguiente manera:

1) Q35 Paladar hendido

- Q35.0 Fisura del paladar duro, bilateral
- Q35.1 Fisura del paladar duro, unilateral
- Q35.2 Fisura del paladar blando, bilateral
- Q35.3 Fisura del paladar blando, unilateral
- Q35.4 Fisura del paladar duro y del paladar blando, bilateral
- Q35.5 Fisura del paladar duro y del paladar blando, unilateral
- Q35.6 Fisura del paladar, línea media
- Q35.7 Fisura de la úvula
- Q35.8 Fisura del paladar bilateral, sin otra especificación
- Q35.9 Fisura del paladar unilateral, sin otra especificación

2) Q36 Labio leporino

- Q36.0 Labio leporino bilateral
- Q36.1 Labio leporino medial

- Q36.9 Labio leporino unilateral

3) Q37 labio leporino con paladar hendido

- Q37.0 Paladar duro hendido con labio leporino bilateral
- Q37.1 Paladar duro hendido con labio leporino unilateral
- Q37.2 Paladar blando hendido con labio leporino bilateral
- Q37.3 Paladar blando hendido con labio leporino unilateral
- Q37.4 Paladar duro y blando hendidos con labio leporino bilateral
- Q37.5 Paladar duro y blando hendidos con labio leporino unilateral
- Q37.8 Paladar hendido no especificado con labio leporino bilateral
- Q37.9 Paladar hendido no especificado con labio leporino unilateral (9)

NOTA: Cabe recalcar que la terminología más actual es “LABIO FISURADO” y el término “LEPORINO” se encuentra en desuso.

7) FACTORES DE RIESGO:

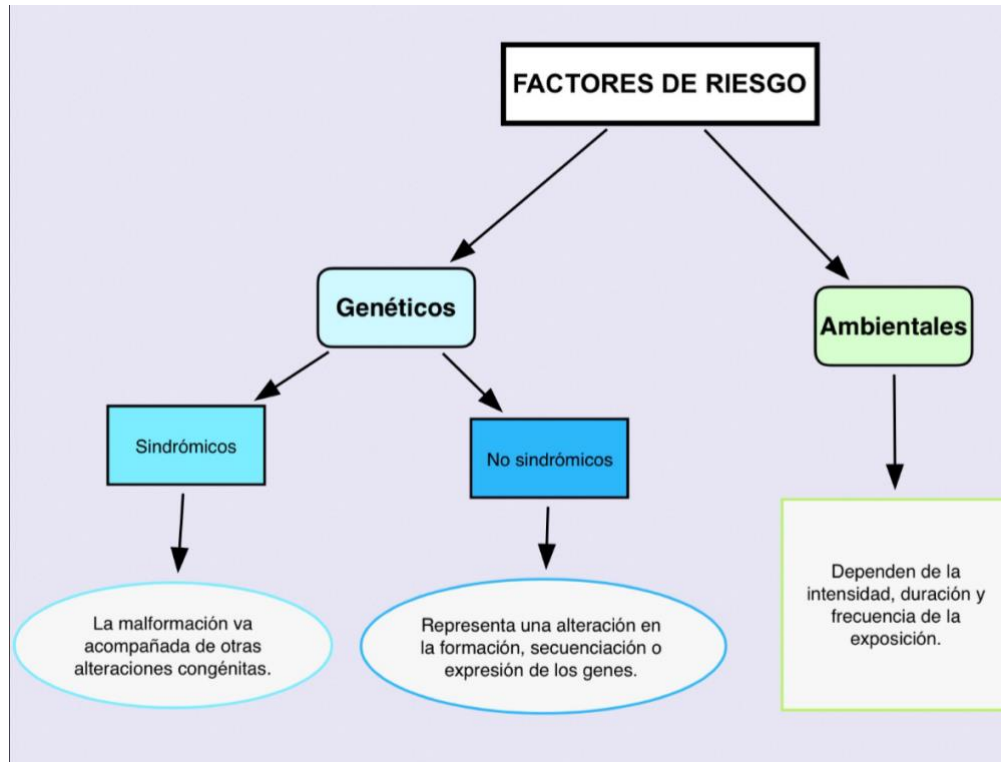


Fig.4 Factores de riesgo. Fuente propia

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento, se considerarán los siguientes factores de riesgo para la prevención de los defectos craneofaciales: tabaquismo, edad materna menor de 20 años o mayor de 35, edad paterna mayor de 45 años, periodo intergenésico menor de dos años, consanguinidad, uso de fármacos nocivos durante el embarazo (anticonvulsivos o anticoagulantes), toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes (TORCH), radiaciones, fertilizantes y plaguicidas, hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía, padres portadores de alteración cromosómica balanceada y embarazo múltiple. Otros estudios en países centroamericanos sugieren que el factor de herencia está presente en un 20 a 25% de los casos como factor dominante. (8)

7.1 Factores genéticos.

7.1.1 Sindrómicos

Se ha asociado al labio y paladar hendido como característica de numerosos síndromes. La mayoría de estos síndromes se presentan con paladar hendido aislado que no involucra el labio y se ha calculado que menos del 3% de estos casos caen dentro de esta categoría. (8)

Síndrome:	Etología:	Características principales:
S. Velocardiofacial	Alteración en Gen TBX1.	Nariz prominente, retrusión mandibular y paladar hendido
S. Orofaciodigital	No determinada.	Anomalías faciales, lengua fisurada, frenillo oral hiperplásico, paladar hendido, y anomalías digitales.
S. de Down	Trisomía en cromosoma 21, mosaicismo y translocación.	Perfil facial aplanado, fisuras palpebrales, orejas cortas, pliegues palmares únicos, baja estatura, retraso mental, macroglosia y labio fisurado.
S. de Van der Woude	Alteración en Gen IRF6.	Depresiones bilaterales en el bermellón del labio inferior a cada lado de la línea media, paladar hendido, pie equinovaro, sindactilia y anquiloblefaron.

Microsomía hemifacial Golden Har	Disrupción vascular.	Asimetría facial, anomalías vertebrales y dermoide epibular
Displasia ectodérmica anhidrotica	Alteración en Gen 11p23.	Hipodoncia, distrofia en uñas, cabello escaso y anomalías dentarias.
Ectrodactilia	Alteración en P63.	Ectrodactilia (o anomalía de pinzas de langosta) de manos y pies, anormalidades de conductos lagrimales, complicaciones oculares, labio y paladar hendido.
S. de Hay- Wells	Alteración en P63.	Anquiblefaron, atresia de los conductos lagrimales, uñas distróficas, ausencia de pestañas, labio y paladar hendido, hipoplasia maxilar e hipohidrosis.
S. de Treacher Collins	Alteración en Gen 5q32-33.1	Asimetría facial, huesos y procesos hipoplasicos, cara alargada, retrognasia, no hay eminencia articular, coloboma, pabellones auriculares malformados, ángulo nasofrontal obliterado, paladar hendido, e incompetencia palatofaringea.

S. de Stickler	Alteración en Gen COL2A1.	Manifestaciones oculares, craneofaciales, audiológicas y articulares. Cara plana con puente nasal ancho, mejillas planas por hipoplasia malar, filtrum largo, retrognasia y o micrognasia, paladar hendido, úvula bífida, paladar corto, maloclusión, anomalías del esmalte, y anodoncia/oligodoncia
S. de Pierre Robin	No determinada.	Micrognasia, glosoptosis y fisura palatina

Fig. 5 Tabla de síndromes. Fuente propia

7.1.1.1 Síndrome Velo cardio facial

También se le conoce como síndrome de Shprintzen. Fue descrito en 1978 y comprende unas facies típicas que incluyen nariz prominente, retrusión mandibular y paladar hendido además de anomalías cardiovasculares y problemas de aprendizaje. Es responsable de aproximadamente 8% de los pacientes que presentan clínicamente paladar fisurado. Presenta una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Comparte una delección hemicigóica con la secuencia de Di George en el cromosoma 22q11.2 en aproximadamente 85% de los casos, lo cual afecta al gen TBX1. Se estima que se presenta en 1 de cada 5000 nacidos vivos. Los paciente con este síndrome, presentan además microcefalia, paladar hendido submucoso (en 35% de los casos), insuficiencia velo

faríngea, labio fisurado (de 2 a 5% de los casos), maloclusión tipo 1, y apnea del sueño (50% de los neonatos). (10)



Fig. 6 Apariencia facial típica del síndrome Velo cardio facial. (44)

7.1.1.2 Síndrome Orofaciodigital

Todos los síndromes de esta categoría presentan anomalías faciales menores acompañadas de hallazgos orales (como lengua fisurada o lobulada, frenillo oral hiperplásico y paladar hendido) y anomalías digitales (como braquidactilia, syndactilia, clinodactilia y polidactilia). Solo el tipo I ha sido mapeado genéticamente de las 7 variantes de éste síndrome.

Los síndromes oro-facio-digitales (SOFD) son un grupo de patrones malformativos congénitos resultado de una alteración de la morfogénesis con efecto pleiotrópico y expresión fundamentalmente en la boca, la cara y los dedos. La afectación de otros órganos define los diferentes tipos de SOFD. Hasta la fecha, se han reconocido 13 tipos diferentes, basados en las manifestaciones clínicas aunque existe solapamiento clínico entre ellos. (10)

Solo se ha identificado el gen responsable de uno de los tipos, el tipo i6, OFD1 en Xp22.2-p22.3, con herencia dominante ligada a X. La herencia del resto de los tipos es compatible con un patrón autosómico recesivo en todos ellos excepto el viii, con patrón recesivo ligado a X, y el ix, con patrón autosómico recesivo/recesivo ligado a X. (11)



Fig. 7 Algunas de las manifestaciones del síndrome Orofaciodigital como fisura lingual y anomalías digitales. (45)

7.1.1.2.1 OFD I: Síndrome de Psaume o Papillon- Léage

Fue descrito en 1964. El producto génico del SOFD1 es una proteína del centrosoma localizada en el cuerpo basal del cilio primario, por lo que se incluye al SOFD tipo I en las ciliopatías (11) Consiste en un frenillo hiperplásico, lengua multilobulada, hipoplasia de los cartílagos de las alas nasales, semifisura labial, fisura palatina asimétrica, varias malformaciones digitales y retraso mental leve. Su prevalencia es de aproximadamente 1/ 50000 nacidos vivos. Tiene una herencia dominante ligada a X. Solo se expresa en mujeres y es letal en hombres. El defecto se encuentra en Xp22.2-Xp22.3. (10)



Fig. 8 Fotografías de frente y de perfil de una niña que presenta síndrome Orofaciodigital tipo I. (46)

7.1.1.3 Síndrome de Down

O trisomía 21, es el síndrome mejor conocido y el más común. Su prevalencia es de alrededor de 1 por cada 650 nacidos vivos. Aproximadamente el 95% de los casos son originados por una no disyunción que puede ocurrir durante la primera o segunda división meiótica en los padres. Se puede presentar en 4.8 % de los casos (aproximadamente) por una translocación no balanceada y un 3% por mosaicismo. El riesgo aumenta al aumentar la edad materna hasta llegar a ser de 38/1000 a partir de los 44 años. Clínicamente se encuentra hipotonía, hiper extensibilidad de las articulaciones, piel flácida, perfil facial aplanado, fisuras palpebrales, orejas cortas, pelvis displasica, clinodactilia de los meñiques, tetralogía de Fallot, pliegues palmares únicos, baja estatura, retraso mental braquicefalia, leucemia en algunos casos, dobleces epicánticos, manchas de Brushfield, macroglosia (real o aparente), y labio fisurado (en 61% de los casos), entre otros. (10)



Fig.9 Aspecto extraoral de niño con síndrome de Down. (47)

7.1.1.4 Síndrome de Van der Woude

Fue descrito por primera vez en 1845 por Demarquay en 1845 reportando senos congénitos del labio inferior en combinación con labio fisurado y paladar hendido. Representa el 2% de las hendiduras faciales. Es un síndrome autosómico dominante con expresión variable. Clínicamente presenta depresiones bilaterales simétricas en el vermellon del labio inferior, uno a cada lado de la línea media. También presentan paladar hendido evidente o submucoso en 33% de los casos. Se puede encontrar además pie equinovaro, sindactilia y anquilobefaron. (10)

El síndrome se hereda de forma autosómica dominante, con una elevada penetrancia (entre el 80 y el 97 %). Las mutaciones en el gen IRF6, factor regulador del interferón 6, localizado en el cromosoma 1q32-q41) son las responsables de este síndrome, habiéndose identificado hasta 70 mutaciones. El diagnóstico diferencial debería incluir otros síndromes asociados con fisuras del labio inferior como el síndrome facio-genito-poplíteo (síndrome de Pterigium poplíteo) y la disostosis orodigitofacial. (59)



Fig. 10 Neonato que presenta síndrome de Van der Woude. (48)

7.1.1.5 Microsomía hemifacial/ síndrome de Goldenhar

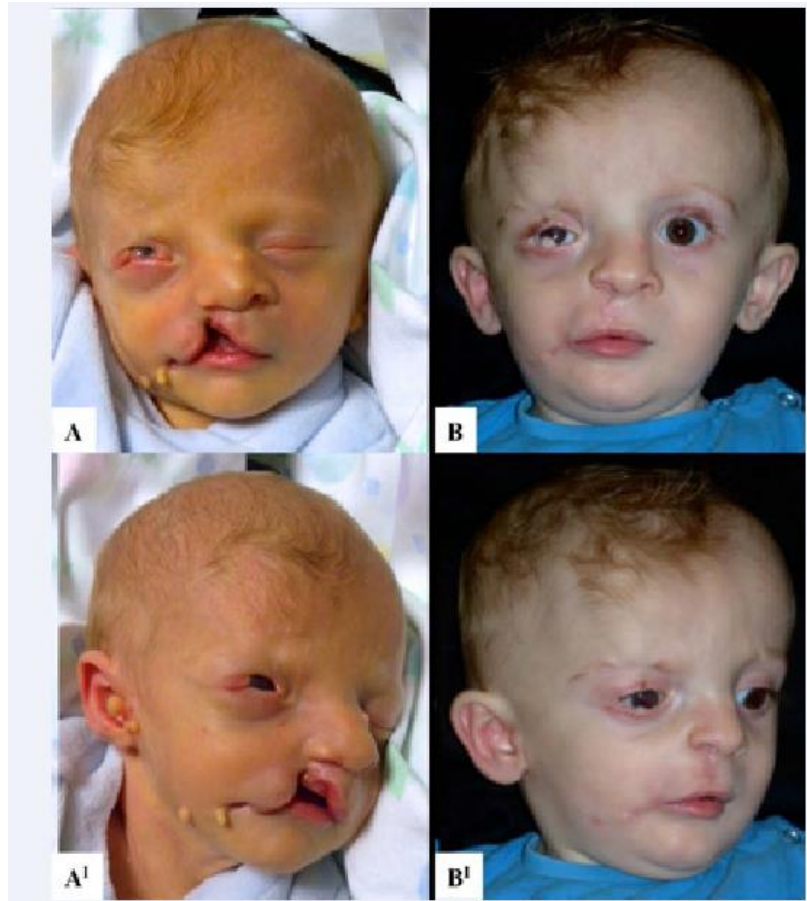


Fig. 11 Paciente pediátrico previo al tratamiento quirúrgico (A) y después de la corrección de la fisura labial. (49)

Es una condición que afecta el desarrollo oral y mandibular. Varía de ligero a severo y usualmente solo involucra un lado de la cara. Además el síndrome de Goldenhar se caracteriza por anomalías vertebrales y dermoide epibular. Se estima que su prevalencia es de 1/ 5600 nacimientos siendo mayor en hombres e involucrando más frecuentemente el lado derecho. Se produce por una disrupción vascular que crea un hematoma intrauterino, el cual destruye los tejidos de diferenciación en los arcos branquiales o células de la cresta neural aproximadamente en el día 30 a 45 de vida intra uterina, resultando en la incapacidad del desarrollo y la unión de los procesos medial o frontonasales. También se ha encontrado asociación con madres expuestas a talidomida, pirimidona, ácido retinoico y embiopatía diabética. Los pacientes presentan

asimetría facial evidente en 65% de los casos y asimetría facial marcada en 20% de los casos. Los niños que lo presentan suelen ser más pequeños que el resto, pues tienen dificultades para alimentarse debido al paladar hendido y/o labio fisurado. Aproximadamente 35% presenta agenesia del ramo mandibular asociado a macrostomía. El paladar hendido se presenta con el doble de frecuencia que el labio fisurado y está presente del 7 al 15% de los pacientes. Presentan además blefaroptosis, tumores epibulbares, estructuras cervicales anormales, estrabismo, anoftalmía, colobomas, anotia u oído dismórfico, deficiencia mental, fístula traqueo esofágica, anomalías cardíaca y renales. (10)

7.1.1.6 Displasia ectodérmica

Se encuentra relacionada al gen 11p23. La displasia ectodérmica (DE) se caracteriza por ser una enfermedad hereditaria que consiste en alteraciones genéticas y ambientales, provocando hipodoncia, distrofia en uñas, cabello escaso y anomalías dentarias. El tratamiento de rehabilitación en pacientes pediátricos con DE es difícil debido al continuo crecimiento y desarrollo craneo facial de estos niños. El término displasia ectodérmica se refiere a un conjunto heterogéneo de desórdenes, envolviendo los tejidos y derivados del ectodermo, en los cuales los defectos en dos o más derivados ectodérmicos están presentes.

Las displasias ectodérmicas son relativamente raras y ocurren con una frecuencia variando entre 1:10.000 y 1: 100.000 nacidos vivos. Las más comunes son las DE hipohidróticas, puede ser denominada Síndrome de Christ Siemens Touraine que se caracteriza por la ausencia o reducción del número de glándulas sudoríparas asociada a hipodoncia (anodoncia y oligodoncia), hipotricosis y dimorfismo facial. Es una enfermedad generalmente transmitida por el gen recesivo ligado al cromosoma X, el gen es transmitido por la mujer y el desorden se manifiesta la mayoría de las veces en hombres. En cuanto a displasia ectodérmica Hidrótica o Síndrome de Clouston es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por la triada: alopecia, distrofia en uñas e hiperqueratosis palmo plantar, sin presentar alteraciones en las glándulas sudoríparas. (10)

La presentación de labio fisurado/paladar hendido es variable, pudiendo presentarse el labio fisurado asociado o no al paladar hendido, o únicamente el paladar hendido. Se ha determinado que las variaciones en este fenotipo pueden ser atribuibles a la región del gen p63 afectada, de modo que mutaciones en el dominio de unión al ADN se asocian con labio y paladar fisurado, mientras que las mutaciones presentes en la región C-terminal se asocian a sólo labio o paladar fisurado. (12)



Fig. 12 Vista frontal de la cara del paciente (A). Perfil del paciente (B). Vista intraoral del paciente (C). Distrofía en uñas(D) . (50)

7.1.1.7 Ectrodactilia

Fue descrito por primera vez en 1804 por Eckholdt y Martens reportando ectrodactilia (o anomalía de pinzas de langosta) de manos y pies, anomalías de conductos lagrimales, complicaciones oculares y labio fisurado con paladar

hendido. Se presenta en 1/50000 nacidos vivos. EEC1 se ha mapeado a 7q11.2-q21.3, EEC2 a 19p13-q13 y EEC3 a 3q27, involucrando a p63 como el responsable de los síndromes EEC debido a una sustitución de aminoácidos en 85% de los pacientes. (10)



Fig. 13 Vista frontal de un paciente con síndrome EEC1 y manos características de este síndrome. (51)

7.1.1.8 Síndrome de Hay-Wells

Descrito en 1976, este síndrome presenta herencia autosómica dominante de anquiloblefaron congénito, que involucra principalmente los márgenes laterales, atresia de los conductos lagrimales, uñas distroficas, ausencia de pestañas y punctae o punctum lagrimal, labio fisurado y paladar hendido, hipoplasia maxilar e hipohidrosis leve. Se origina por mutaciones sin sentido en el dominio de interacción proteína -proteína SAM del gen p63 en la región 3q27. Se diferencia del síndrome de Rapp- Godgkin únicamente por el anquiloblefaron filiforme. También se encuentra baja estatura, frente alta, hipoplasia del tercio medio, boca pequeña, labio fisurado en la mitad de los casos y paladar hendido en la otra mitad, pili torti, dermatitis, cabello muy fino, sindactilia y aplasia del timo. (10)



Fig. 14 Paciente pediátrico turco que presenta síndrome de Hay-Wells (52)

7.1.1.9 Síndrome de Treacher Collins

Es un tipo de disostosis mandibulofacial. Involucra estructuras derivadas del primer y segundo arco faríngeo. Tiene una herencia autosómica dominante con expresibilidad variable. El gen responsable de la mutación es 5q32-33.1. este gen codifica una fosfoproteína nuclear putativa y la mutación lleva a la terminación prematura de la proteína codificada. También se ha relacionado a la vitamina A e isotretinoína los cuales aparentemente provocan en ciertas dosis apoptosis en la prefusión de los dobleces neurales. Las facies son características. Se presenta asimetría facial, huesos sigomaticos y supraorbitarios hipoplasicos, cara alargada, retrognasia, procesos condilares y coronoides hipoplasicos o aplasicos, no hay eminencia articular, coloboma, pabellones auriculares malformados, ángulo nasofrontal obliterado, presencia de paladar hendido en 35% de los casos, e incompetencia palatofaringea. (10)



Fig. 15 Vista clínica de un niño de 7 años con síndrome de Treacher Collins. (53)

7.1.1.10 Síndrome de Stickler

El síndrome de Stickler es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo a consecuencia de la mutación, la mayoría de las veces autosómica dominante, en uno de los 4 genes que controlan la síntesis de los colágenos 2, 9 y 11. Según el gen mutado, se clasifica en 4 tipos que se relacionan, además, con el fenotipo oftalmológico. Tiene una amplia variabilidad en la expresión clínica, y a pesar de que se han propuesto criterios diagnósticos, la seguridad en el diagnóstico se obtiene por el estudio genético. El diagnóstico diferencial se realiza fundamentalmente con otras enfermedades del colágeno con manifestaciones clínicas similares. La ausencia de un tratamiento etiológico reduce las posibilidades terapéuticas a un tratamiento sintomático que muy frecuentemente es quirúrgico. Se ha estimado que su incidencia aproximada es de 1 caso cada 10.000 nacimientos. Se considera, sin que haya sido confirmado, la enfermedad congénita del colágeno más frecuente en Europa y América, con una prevalencia similar a la del síndrome de Marfan. Síndrome de Stickler tipo I o fenotipo vítreo I (MIM 108300). Producido por la mutación en el gen *COL2A1*, es el más frecuente (aproximadamente el 75%) y causa un síndrome de Stickler completo. Cursa con manifestaciones oculares, craneofaciales, audiológicas y articulares. Desde el punto de vista oftalmológico se caracteriza por la persistencia de un gel residual inmediatamente detrás del cristalino y rodeado por una membrana festoneada. Presentan también cara plana muy frecuente con puente nasal ancho o bien plano y mejillas planas por hipoplasia malar (estas características faciales son más

pronunciadas a edades tempranas); filtrum largo muy frecuente; retrognacia y o micrognacia; paladar hendido; paladar hendido submucoso; úvula bífida; paladar corto; maloclusión dental; erupción precoz de los dientes/dientes neonatales; anomalía del esmalte, y anodoncia/oligodoncia. (13)



Fig. 16 Paciente de 21 meses con síndrome de Stickler. (54)

7.1.1.11 Síndrome de Pierre robin

El síndrome de Pierre Robin (SPR) es una entidad clínica catalogada dentro de las anomalías óseas de cráneo y cara, que se caracteriza por la tríada: micrognacia, glosoptosis y fisura palatina. Estas características desencadenan dificultad respiratoria en el recién nacido, problemas otorrinolaringológicos, nutricionales y alteraciones dentales asociadas. Son múltiples las teorías que se han desarrollado para tratar de explicar su etiología; la más aceptada en la actualidad menciona que, durante el desarrollo embrionario, la mandíbula sufre una falta de crecimiento y, en consecuencia, la lengua forzada en posición vertical impide el cierre de los procesos palatinos, así como el desarrollo del músculo geniogloso. La sucesión de acontecimientos que preconiza esta teoría otorga a dicha entidad clínica el nombre de “secuencia” en lugar del tradicional término de “síndrome”.

Las manifestaciones clínicas del SPR se basan en la tríada patognomónica de la secuencia o síndrome:

—Glosoptosis (70-85%): desplazamiento hacia atrás de la lengua por fijación del músculo geniogloso, cuya base hace bascular la epiglotis y estrecha la faringe, impidiendo la alimentación del lactante y produciendo trastornos del desarrollo. Esta situación de la lengua estaría en relación con un acercamiento anormal de las dos ramas mandibulares y con una actitud defectuosa del niño durante la lactancia.

—Hipoplasia mandibular-micrognacia (91,7%): se manifiesta clínicamente con un resalte aumentado y maloclusión de Clase II. Es característico que el arco mandibular sea más pequeño que el arco maxilar, en promedio de 10 a 12 mm. En el momento del nacimiento, estos pacientes presentan el tercio inferior facial hipodesarrollado, dando la conocida imagen de un “perfil de pájaro”. Hay asociada, además, una elevada prevalencia de hipodoncia mandibular.

—Fisura de paladar (14-91%): puede englobar paladar duro y blando, o incluso ambos, pero no hay casos descritos de asociación a labio fisurado, pueden presentar imagen de úvula doble o bífida. El paladar en U es un hecho secundario que ocurre como resultado de la hipoplasia mandibular y el desplazamiento posterior de la lengua, siendo esta una de las causas más importantes para la aparición de disnea y cianosis en el periodo neonatal. (14)



Fig. 17 Vista frontal y lateral de un paciente pediátrico pre quirúrgico. (55)

7.1.2 No sindrómicos

7.1.2.1 Gen Shh

Gen de señalización epitelial que promueve el crecimiento epitelial. Su localización cromosómica es S7q36.3 Su señalización compromete el desarrollo de los tejidos palatinos, pues su disminución ocasiona un descenso en la proliferación celular. Los cilios primarios actúan como centros de señalización esenciales para para la transducción de señales de Shh que es crucial para el desarrollo y la homeostasis. Se expresa en las rugas palatinas en desarrollo y regula también la expresión de Ptc1, Gli1 y Foxf1, los cuales controlan el desarrollo mesenquimal, la longitud ciliar; el epitelio y la proliferación celular. Shh se puede ver afectado por la deficiencia de ICK.

Está constituido por tres exones y dos intrones y tiene longitud de 29,4 kb. Molecularmente, la proteína Sonic hedgehog (SHH),³³ se comporta como una molécula de señalización intercelular, la cual se sintetiza por un precursor que sufre clivaje autocatalítico y el colesterol y ácido palmítico se unen covalentemente a SHH. Se cree que la adición de lípidos, colesterol y ácido palmítico restringe la movilidad de SHH en el ambiente extracelular. Sonic hedgehog, es esencial para el desarrollo normal de muchos órganos y es un factor causal de la holoprosencefalia. Shh se expresa en el epitelio de los arcos branquiales, cuando se presentan alteraciones de shh en el ratón conducen a fenotipos similares a la NSCLP.⁸, en una etapa posterior a la migración e inducción de las CNCC, la interacción de Shh con el factor de crecimiento fibroblástico 10 (FGF10) afecta la transformación epitelio-mesénquima, proceso clave en la producción de la fisura labiopalatina.

Otro ejemplo es el caso de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4), que induce la expresión de Shh a nivel del epitelio del borde medial de las láminas palatinas, permitiendo su crecimiento y fusión. Por lo tanto, mutaciones o deficiencias

funcionales de estos genes que interactúan con Shh, podrían alterar dichas relaciones y producir el fenotipo NSCLP, sin que esté afectado Shh. También es probable que modificaciones leves de Shh influyan drásticamente en la regulación de otros genes que intervienen en la etiología de la NSCLP. Estas regulaciones por otros genes sobre Shh o viceversa, insinúan una relación epistática entre esos genes en la etiología de NSCLP. (15)

Se describen dos procesos para la formación del gradiente de concentración morfogenético. Por un lado, el morfógeno es producido por una fuente localizada y es capaz de difundir célula a célula por medio de difusión simple, endocitosis o proteoglicanos, disminuyendo su concentración a medida que se aleja de su centro inductor. Otra opción es que el morfógeno presente una concentración uniforme, la cual es contrarrestada por un inhibidor producido en otro centro inductor capaz de inhibir la unión del morfógeno a su receptor celular de forma proporcional a su concentración.

Dentro de las familias de proteínas que pueden actuar como morfógenos, se encuentra la familia Hedgehog (Hh), compuesta de tres proteínas: Indian Hedgehog (Ihh), Desert hedgehog (Dhh) y Sonic hedgehog (Shh). Esta última es un proteína con una región N-terminal altamente conservada y una C-terminal más variable. En la superficie de la célula blanco se une al receptor Patched (Ptch), el cual corresponde a una proteína de 12 dominios transmembrana. Este tiene una directa relación con la proteína transmembrana Smoothed (Smo), receptor de 7 dominios transmembrana. Ptch es capaz de inhibir la actividad de señalización de Smo. Sin embargo, cuando Shh se une a Ptch, se interrumpe esta inhibición, permitiendo que la vía de señalización intracelular active proteínas Gli capaces de actuar como factores de transcripción, translocar al núcleo celular y estimular la transcripción de genes diana a Shh .

Como morfógeno, Shh tiene un rol central en el desarrollo de diversas estructuras y órganos durante el periodo embrionario, fetal y post-natal. Se ha demostrado que actúa como molécula señalizadora en múltiples estructuras embrionarias,

como en la notocorda y placa del piso del tubo neural, regulando la formación del sistema nervioso central y formación de ejes corporales ; diferenciación del mesodermo paraxial; diferenciación del epitelio de revestimiento respiratorio e intestina; crecimiento de los procesos palatinos en el desarrollo de la cavidad oral y zona de actividad polarizante durante el desarrollo de miembros ; esbozos de folículos pilosos; crecimiento del tubérculo genital desarrollo del patrón arquitectónico celular de la retina, entre otros. (16)



Fig. 18 Localización genética de Shh (17)

En el embrión, regula la morfogénesis de una variedad de tejidos y órganos; en el adulto, controla la proliferación de células madre.

Símbolo de la proteína:Q15465-SHH_HUMAN

Adhesión de proteínas:Q15465

Adhesiones secundarias: A4D247 Q75MC9

Talla:

462 aminoácidos

Masa molecular:

49607 Da (17)

7.1.2.2T MSX1

Es un gen codificador de proteínas. Se ha encontrado en un 2% de los casos analizados aproximadamente. Produce errores en la secuencia de codificación. Es un gen altamente conservado (lo que nos indica que su función es similar en otras especies).

MSX1 ha sido propuesto como un candidato especialmente poderoso, basado en el fenotipo del ratón knockout (con ausencia del gen). Estudios de asociación de MSX1 con FL/P y FPA apoyan, adicionalmente, un rol de MSX1 en fisuras no sindrómicas. Un reporte en una familia holandesa con una mutación sin sentido en

posición 105 en MSX1, que segrega en una forma autosómica dominante para fisura y agenesia dental, sugiere que, particularmente en casos familiares, pueden identificarse mutaciones en MSX124. Más recientemente, un tamizaje poblacional para mutaciones en MSX1 en 917 individuos fisurados, encontró mutaciones potencialmente etiológicas en 16, incluyendo mutaciones sin sentido en aminoácidos conservados y mutaciones puntuales en regiones conservadas no identificadas en algunos de 500 individuos controles secuenciados en este estudio. Se encontraron dos mutaciones sin sentido: G16D y G34A. La mutación G34A fue descrita antes en individuos no afectados y es un sitio polimórfico conocido. La mutación G16A también fue descrita previamente pero sólo en dos individuos no afectados. (18)

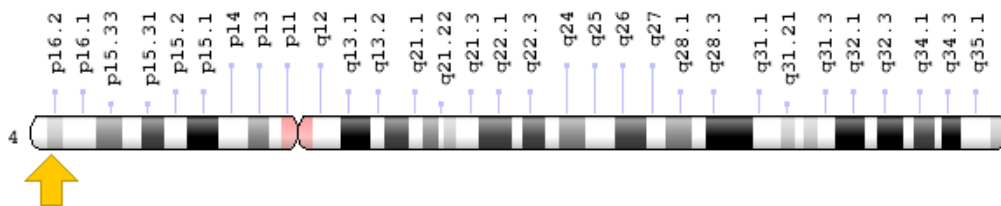


Fig 19. Ubicación citogenética: 4p16.2, que es el brazo corto (p) del cromosoma 4 en la posición 16.2 (19)

Este gen codifica a un miembro de la familia de genes homeobox del segmento muscular. La proteína codificada funciona como un represor transcripcional durante la embriogénesis a través de interacciones con componentes del complejo de transcripción central y otras homeoproteínas. También puede tener papeles en la formación de patrones de extremidades, desarrollo craneofacial, particularmente odontogénesis e inhibición del crecimiento tumoral. Las mutaciones en este gen, que alguna vez se conoció como homeobox, se han asociado con labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido, síndrome de Witkop, síndrome de Wolf-Hirschorn e hipodondia autosomonal dominante. (19)

MSX1 (Msh Homeobox 1) es un gen de codificación de proteínas. Las enfermedades asociadas con MSX1 incluyen el síndrome de Witkop y la fisura

orofacial. Entre sus vías relacionadas se encuentran la neurogénesis dopaminérgica y la infección por el virus de la leucemia de células T humanas. Las anotaciones de ontología génica (GO) relacionadas con este gen incluyen la unión de ADN de secuencia específica y la unión de p53 . Un parólogo importante de este gen es MSX2

Símbolo de la proteína:P28360-MSX1_

Adhesión de proteínas:P28360

Adhesiones secundarias: A0SZU5 A8K3M1 Q96NY4

Atributos de proteínas para el gen MSX1

Talla: 303 aminoácidos

Masa molecular: 31496 Da (20)

7.1.2.3 TGFB

Factor de crecimiento transformante. Favorece la aproximación de procesos verticales y horizontales para la fusión palatina. Ofrece un ligando para el receptor del factor de crecimiento.

Los miembros de la familia del TGF- β son codificados por 33 genes que traducen polipéptidos estructuralmente relacionados que corresponden a los precursores de los ligandos, estos están compuesto por un propéptido de gran tamaño y un polipéptido maduro C-terminal que se produce por clivado de su precursor Los ligandos de la familia del TGF- β son homodímeros o heterodímeros del polipéptido C-terminal unidos por enlaces disulfuros, estos incluyen TGF- β , activinas, BMP (proteínas morfogenéticas óseas), Nodal y GDFs (factores de crecimiento y diferenciación) El TGF- β es secretado en forma de complejo junto con otras proteínas que evitan la unión del ligando al receptor; este complejo de TGF- β latente es activado y liberado por clivaje proteolítico del propéptido. La vía TGF- β estimula varias redes de señalización involucradas en la determinación, crecimiento y diferenciación celular; además algunos de sus miembros pueden

inhibir el crecimiento e inducir apoptosis en un gran número de tipos de células, especialmente células epiteliales. (21)

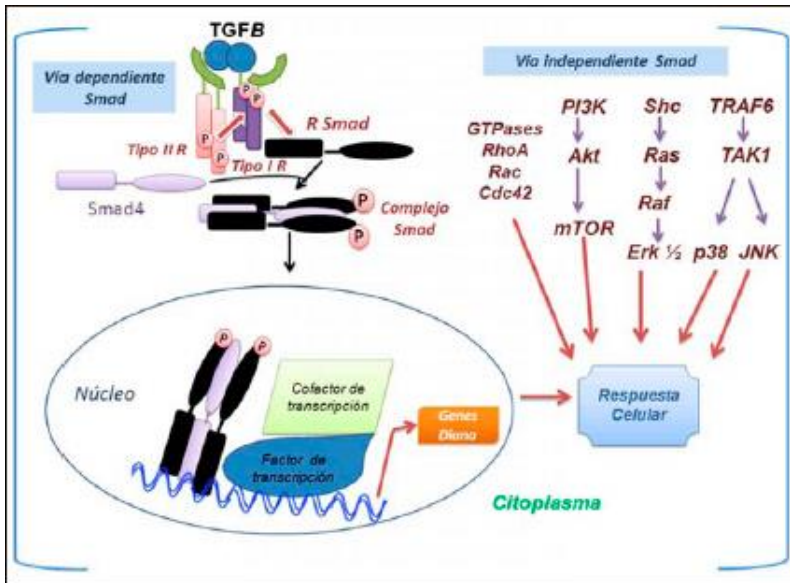


Fig. 2. Vía de señalización de la familia del TGF-β Smad-dependiente y Smad-independiente. La unión del ligando de la familia del TGF-β a los receptores tipo I y tipo II. Inicialmente, el receptor tipo II fosforila al tipo I; este, mediante fosforilación, activa a los efectores Smads. Los Smads activados forman un complejo con Smad4 y se translocan al interior del núcleo. El complejo Smad interacciona con otros factores de transcripción, coactivadores o correpresores para regular la transcripción de genes diana. El TGF-β también activa otras cascadas de señalización independiente de Smad, este activa las vías de Ras Raf MEK Erk MAPK a través de fosforilación tirosina de ShcA y p38 y las vías de señalización JNK MAPK a través de la activación de TAK1 por la TRAF6. Además, el TGF-β activa pequeñas GTPasas Rho, Rac, Cdc42 y la vía PI3K Akt.

Fig. 20 Vía de señalización TGF-β Dependiente de SMAD (21)

Luego de la fosforilación del receptor $T\beta RI$, este fosforila a miembros de la familia de proteínas efectoras Smad, específicamente las Smad 2 y 3, estas proteínas fosforiladas se unen a otro miembro de la familia, el Smad 4 y como resultado, se produce su translocación al núcleo, donde interacciona de forma célula específica con otros factores de transcripción, para finalmente regular la expresión génica. Una de las principales consecuencias de la unión de TGF-β a sus receptores es su capacidad de inhibir el crecimiento y regular diferenciación y muerte celular. Se ha demostrado que el TGF-β inhibe las actividades de los complejos ciclina D-Cdk4/6 y ciclina E/Cdk2 (reguladores del ciclo celular), lo que conduce a la hipofosforilación de p-Retinoblastoma y a una disminución de la actividad transcripcional de E2Fs. En definitiva, se produce la detención del ciclo celular. Estos efectos inhibidores se han asociado con la capacidad del TGF-β de aumentar la expresión de los inhibidores de ciclinas (CKIs) p15Ink4B, p21Cip1 y p27Kip1

Se ha reportado que alteraciones en los miembros de la familia del TGF- β durante el desarrollo del paladar podrían estar asociadas con la etiología de las fisuras labio palatinas. Asimismo, se ha sugerido que la inhibición del TGF- β 1 y TGF- β 2 no afectan la transformación epitelio mesénquima en el paladar de ratón; el ratón knockout para TGF- β 1 muere antes de los 11 días de gestación y el del TGF- β 2 tiene defectos en la mandíbula y el maxilar superior; de estos, sólo el 23% corresponden a fisuras palatinas. El TGF- β 1 y 3 son epiteliales, este último puede ser detectado en el epitelio de los procesos palatinos desde los inicios y persiste hasta que el epitelio desaparece, por su parte el TGF- β 2 se expresa en el mesénquima(22)

TABLA 1.- MIEMBROS DE LA FAMILIA DEL TGF- β Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE FLP		
Autor y año	Gen	Observaciones
<i>Stoll, 2004</i>	TGF- β 1	Se sugiere que el TGF- β 1 podría tener un rol importante en la ocurrencia de las FLP, sin embargo experimentos funcionales son requeridos para poder confirmar el mecanismo de alteración durante el desarrollo del paladar.
<i>Tanabe, 2000</i>	TGF- β 3	Los genes del TGF- β tiene un rol en el desarrollo craneofacial, los alelos de TGF- β están asociados con FLP en población japonesa.
<i>Shaikh, 2012</i>	TGF- β 3	Polimorfismos del gen TGF- β 3 están involucrados en la etiología de las FLPNS en población india.
<i>Baroni, 2006</i>	TGF- β	Se sugiere que alteraciones en los sistemas de señalización entre TGF- β , ácido retinoico y GABA podrían estar involucradas en el fenotipo de FP
<i>Reutter, 2008</i>	TGF- β 3	El TGF- β 3 participa en el desarrollo de FLP en pacientes de Europa Central.
<i>Reutter, 2009</i>	TGFBR1	A pesar de la amplia evidencia que apoya que el receptor tipo 1 del TGF- β es críticamente importante y regulador morfogenético del desarrollo craneofacial en modelos murinos, se concluye que TGFBR1 no es un factor de riesgo importante para FLPNS en pacientes de ascendencia centroeuropea.
<i>Beaty, 2001</i>	TGF- β 3	No existe suficiencia evidencia de que alelos del gene TGF- β 3 este involucrados en el desarrollo de FLPNS en Maryland.
<i>Nugent, 1995</i>	TGF- β 1	El complejo de interacción entre el TGF- β 1 y ácido retinoico desempeña un rol importante en la regulación de genes involucrados en la embriogénesis del paladar.
<i>Kim, 2003</i>	TGF- β 3	Los polimorfismos del TGF- β 3 son significativamente diferentes entre pacientes con y sin FLPNS. Este podría servir como un buen marcador de tamizaje para pacientes coreanos con FLPNS.

Fig. 21 Miembros de la familia del TGF-B y su relación con fisuras labio palatinas. (22)

7.1.2.3.1 TGFB3 aislado

Degrada membranas y regula la respuesta de metaloproteínas que intervienen en la remodelación de la matriz extracelular

La presencia del TGF- β 3 es fundamental para la fusión del paladar secundario en humanos; sin embargo, en algunos animales, como el pollo y el ratón, ningún TGF- β está presente en la lámina epitelial labial, ni es capaz de experimentar transformación epitelio mesénquima, posiblemente, en este caso, actúan otros factores presentes en el epitelio, como el factor de transcripción Shh, cuya función es regular el crecimiento de los procesos maxilares, nasales y su neutralización.

TGF- β 3 tiene la función más importante en la fusión palatina y en la transformación epitelio mesénquima, mientras que TGF- β 2 estimula la síntesis de ADN y la proliferación en el mesénquima, desde las etapas tempranas del desarrollo del paladar; por otro lado el TGF- β 1 es un potente inductor de apoptosis. Asimismo, el TGF- β 3 estimula la fosforilación del factor de transcripción Smad-2 a través de un receptor específico y una vez fosforilado, entra al núcleo para regular positivamente la síntesis y activación del factor de transcripción LEF-1, este factor es necesario para la activación de algunos genes involucrados en la transformación epitelio mesénquima, como Snail que reprime la expresión de caderina-E . Adicionalmente se ha reportado que el ratón knockout para TGF- β 3 no desarrolla fisura labial y que sus alteraciones están relacionadas únicamente con fisuras del paladar secundario, por lo tanto, se podría pensar que la presencia de fisuras labiopalatinas completas no son generadas por alteraciones de un solo gen sino que involucra una serie compleja de eventos en donde intervienen factores genéticos y epigenéticos.

Esta proteína codificada regula la proliferación celular, la diferenciación y el crecimiento, y puede modular la expresión y la activación de otros factores de crecimiento, incluidos el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Este gen se regula con frecuencia en las células tumorales, y las mutaciones en este gen provocan la enfermedad de Camurati-Engelmann. (22)

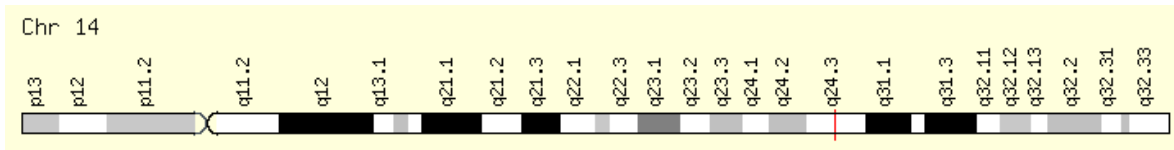


Fig. 22 localización genética de TGFB3 (22)

7.1.2.4 IRF6

Es un codificador de proteínas. Presenta aproximadamente 200 diferentes mutaciones asociadas a la supresión de proteínas. La FLAPS ligada es de Van der Woude. El gen IRF6 proporciona instrucciones para hacer una proteína que juega un papel importante en el desarrollo temprano. Esta proteína es un factor de transcripción, lo que significa que se une (se une) a regiones específicas de ADN y ayuda a controlar la actividad de genes particulares.

La proteína IRF6 es activa en las células que dan lugar a tejidos en la cabeza y la cara. También participa en el desarrollo de otras partes del cuerpo, incluida la piel y los genitales.

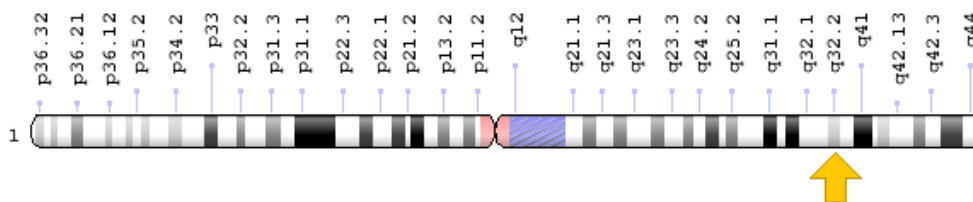


Fig. 23 localización genética de IRF6. (23)

Símbolo de la proteína: O14896-IRF6_HUMAN

Adhesión de proteínas: O14896

Adhesiones secundarias: B4DLE2 D3DT90 F5GWX8 G0ZTL0

Talla: 467 aminoácidos

Masa molecular: 53130 Da

Estructura cuaternaria: Interactúa con SERPINB5. (23)

7.1.2.5 TGFA

Este gen codifica un factor de crecimiento que es un ligando para el receptor del factor de crecimiento epidérmico, que activa una vía de señalización para la proliferación, diferenciación y desarrollo celular. Esta proteína puede actuar como ligando unido a transmembrana o como ligando soluble. Este gen se ha asociado con muchos tipos de cánceres, y también puede estar involucrado en algunos casos de labio leporino / paladar hendido. Alternativamente, se han encontrado variantes de transcripción empalmadas que codifican diferentes isoformas para este gen.

TGFA (Factor de crecimiento transformante alfa) es un gen de codificación de proteínas. Las enfermedades asociadas con TGFA incluyen agenesia dental y colesteatoma del oído medio. Entre sus vías relacionadas se encuentran el metabolismo de las proteínas y los efectores directos de p53 . Las anotaciones de ontología génica (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad del factor de crecimiento y la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Un parálogo importante de este gen es BTC.

El TGF alfa es un polipéptido mitogénico que puede unirse al receptor EGF / EGFR y actuar sinérgicamente con el TGF beta para promover la proliferación celular independiente del anclaje en agar blando. (24)

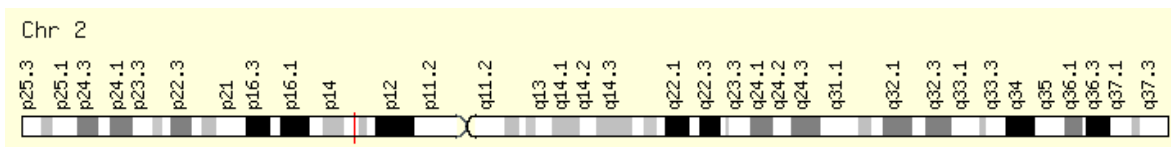


Fig. 24 Localización genética de TGFA. (56)

7.1.2.6 MTHFR

La enzima MTHFR participa en el metabolismo del ácido fólico, el cual ha sido involucrado en la patogénesis de LPHNS. Los folatos son necesarios para la

síntesis de ácidos nucleicos, aminoácidos y metilación, procesos fundamentales en el desarrollo normal del tejido embrionario que participa en el desarrollo del labio y paladar. Estudios previos informan que el consumo periconcepcional de ácido fólico puede prevenir esta malformación.

La enzima MTHFR cataliza la reducción de 5-10-metilenotetrahidrofolato (5-10-metilenoTHF) a 5-metiltetrahidrofolato (5-metilTHF), forma circulante predominante de folato y donador de carbono para la remetilación de homocisteína a metionina. Se encuentra en 1p36.3 y tiene 650 aminoácidos. (7)

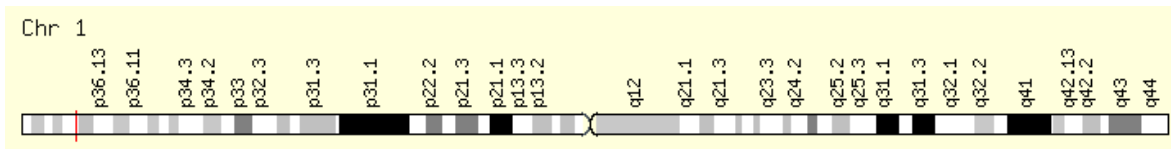


Fig. 25 Localización genética de MTHFR. (57)

7.1.2.7 C677T

Es una mutación en la posición 677 de gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que consiste en un cambio de citosina (C) por timidina (T) a nivel genómico y por consiguiente un cambio de alanina por valina a nivel proteico. La mutación C677T de la MTHFR provoca una variedad termolábil de dicha enzima que, en los sujetos homocigotos (genotipo TT), muestra una reducción cercana al 50% en la capacidad de donar grupos metilo a la enzima metionina sintetasa, con lo que disminuye la velocidad de conversión de homocisteína hacia metionina, elevándose los niveles de homocisteína.

La MTHFR es una enzima dependiente de flavin-adenina dinucleótido (FAD) que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato de manera irreversible. La mutación C677T crea una variedad termolábil de la enzima con menor capacidad en la transferencia de un grupo metilo para la remetilación de la homocisteína para su conversión a metionina por medio de la enzima metionina sintetasa, que requiere vitamina B12 (cobalamina) como cofactor. Diversos trabajos sugieren que la actividad de MTHFR en la mayoría de los tejidos alcanza niveles suficientes para el normal metabolismo en pacientes con un adecuado aporte de folatos en la dieta. Como consecuencia de ello, en pacientes

con genotipo TT, los niveles de homocisteína disminuyen con aportes diarios en la dieta de 0,5 a 2 mg de ácido fólico. (25)

7.1.2.8 TCN2

El gen TCN2 proporciona instrucciones para hacer una proteína llamada transcobalamina (anteriormente conocida como transcobalamina II). Esta proteína transporta la cobalamina (también conocida como vitamina B12) del torrente sanguíneo a las células de todo el cuerpo. La cobalamina se obtiene de la dieta; Esta vitamina se encuentra en productos de origen animal como la carne, los huevos y los mariscos.

Durante la digestión, la cobalamina se transporta a través de las células intestinales al torrente sanguíneo. La transcobalamina se une (se une) a la cobalamina cuando se libera al torrente sanguíneo y transporta la vitamina a las células. El complejo transcobalamina-cobalamina se une a un receptor en la superficie celular, lo que permite que el complejo ingrese a la célula. La transcobalamina libera cobalamina cuando el complejo ingresa a la célula y la transcobalamina se descompone.

Dentro de las células, la cobalamina ayuda a ciertas enzimas a llevar a cabo reacciones químicas. La cobalamina desempeña un papel en los procesos que producen los componentes básicos del ADN (nucleótidos) y descomponen diversos compuestos, como los ácidos grasos; Estos procesos son necesarios para el crecimiento y la división celular (proliferación) y la producción de energía celular. El papel de la cobalamina en estos procesos es particularmente importante en la formación de nuevas células sanguíneas y en el sistema nervioso. Se ha encontrado que más de 20 mutaciones en el gen TCN2 causan deficiencia de transcobalamina. Esta condición perjudica el transporte de cobalamina desde el torrente sanguíneo a las células en todo el cuerpo. Las personas afectadas tienen dificultades para aumentar de peso y crecer a la velocidad esperada (falta de crecimiento), vómitos, diarrea, escasez de todo tipo de células sanguíneas y

problemas neurológicos. Muchas mutaciones del gen TCN2 conducen a una falta (deficiencia) completa o casi completa de transcobalamina. Otro TCN2Las mutaciones genéticas dan como resultado una proteína transcobalamina que no puede unirse a la cobalamina o una proteína que no puede unirse al receptor en la superficie de las células. La falta resultante de cobalamina dentro de las células interfiere con el funcionamiento de ciertas enzimas, lo que afecta muchas actividades celulares. Ubicación citogenética: 22q12.2, que es el brazo largo (q) del cromosoma 22 en la posición 12.2 (26)

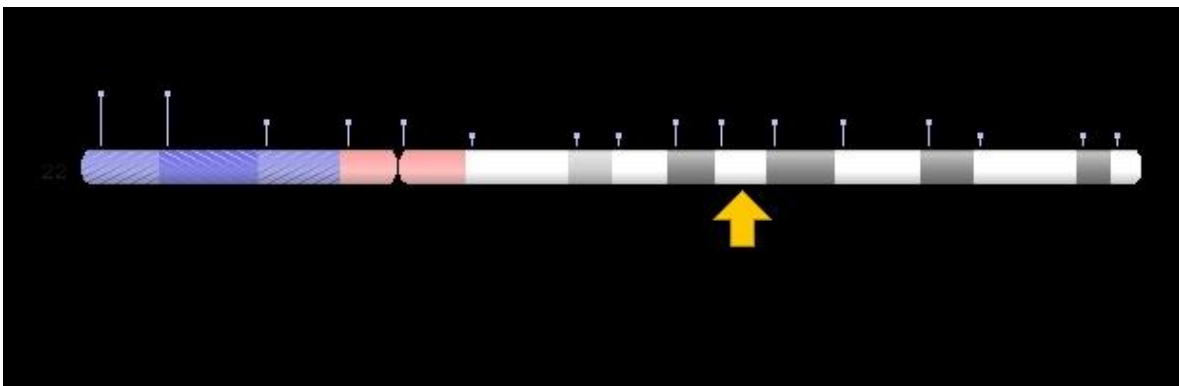


Fig. 26 Representación de Ubicación molecular de TCN2. (26)

7.1.2.9 CBS

El gen CBS proporciona instrucciones para producir una enzima llamada cistationina beta-sintasa. Esta enzima actúa en una vía química y es responsable del uso de la vitamina B6 para convertir el bloque de construcción de proteínas (aminoácidos) llamadas homocisteína y serina en una molécula llamada cistationina. Luego, otra enzima convierte la cistationina en el aminoácido cisteína, que se usa para construir proteínas o se descompone y se excreta en la orina. Además, otros aminoácidos, incluida la metionina, se producen en esta vía. Se han identificado más de 150 mutaciones que causan homocistinuria en el gen CBS. La mayoría de estas mutaciones cambian aminoácidos únicos en la cistationina beta-sintasa. La mutación más común sustituye el aminoácido treonina por el aminoácido isoleucina en la posición 278 en la enzima (escrita como Ile278Thr o I278T). Otra mutación común, que es la causa más frecuente de homocistinuria en

la población irlandesa, reemplaza el aminoácido glicina por el aminoácido serina en la posición 307 (escrito como Gly307Ser o G307S). Estas mutaciones interrumpen la función normal de la cistationina beta-sintasa. Como resultado, la homocisteína y otros compuestos potencialmente tóxicos se acumulan en la sangre, y la homocisteína se excreta en la orina

Ubicación citogenética: 21q22.3, que es el brazo largo (q) del cromosoma 21 en la posición 22.3

Ubicación molecular: pares de bases 43.053.190 a 43.076.861 en el cromosoma 21. (27)

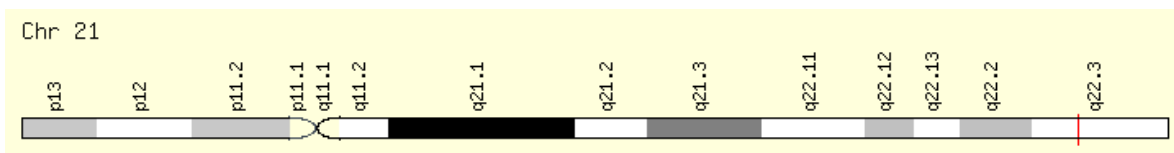


Fig. 27 Representación de Ubicación molecular de CBS. (27)

7.1.2.10 SATB2

El gen *SATB2* proporciona instrucciones para hacer una proteína que ayuda a controlar el desarrollo de ciertos sistemas del cuerpo. La proteína SATB2 se une a regiones especiales de ADN llamadas regiones de unión a matriz (MAR). Estas regiones ayudan a determinar la estructura de la cromatina, que es el complejo de ADN y proteínas que empaqueta el ADN en cromosomas. La estructura de la cromatina es una forma en que la expresión génica se regula durante el desarrollo.

Al organizar la estructura de la cromatina, la proteína SATB2 coordina la actividad de múltiples genes involucrados en el desarrollo de ciertos sistemas corporales. En particular, la proteína SATB2 promueve la maduración de las células que forman los huesos (osteoblastos) y dirige el desarrollo de estructuras en la cabeza y la cara. La proteína también juega un papel en la maduración y función de diferentes tipos de células nerviosas (neuronas) en el cerebro.

Las mutaciones en el *SATB2* gen se han encontrado para causar SATB2 - asociado síndrome. Las personas con esta afección tienen discapacidad intelectual y problemas graves del habla. También pueden tener una abertura en

el techo de la boca, anomalías dentales u otras anomalías de la cabeza y la cara (anomalías craneofaciales). Algunas de estas mutaciones son deleciones de grandes piezas de ADN que eliminan varios genes, incluido SATB2. Otras mutaciones agregan, eliminan o reorganizan piezas más pequeñas de ADN dentro del gen SATB2. Todavía otras mutaciones cambian los bloques de construcción de ADN (nucleótidos) en el SATB2gene. Es probable que estos cambios genéticos reduzcan la cantidad de proteína SATB2 funcional. Se cree que la reducción de la función SATB2 afecta el desarrollo normal del cerebro y las estructuras craneofaciales, lo que lleva a una discapacidad intelectual, retraso del habla, anomalías craneofaciales y otras características del síndrome asociado a SATB2 .

Los signos y síntomas del síndrome asociado a SATB2 suelen ser similares, independientemente del tipo de mutación que lo causa. Sin embargo, algunas personas con grandes deleciones que incluyen genes adicionales tienen características poco comunes de la afección, como problemas con el corazón, los genitales y el tracto urinario (tracto genitourinario), la piel o el cabello. Se cree que estas características están relacionadas con la pérdida de otros genes cerca de SATB2 . (28)

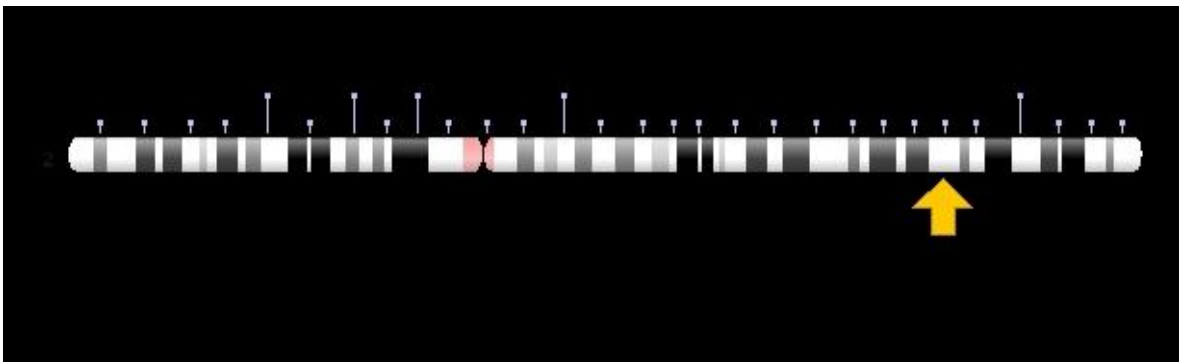


Fig. 28 Ubicación citogenética: 2q33.1, que es el brazo largo (q) del cromosoma 2 en la posición 33.1 (28)

7.2 Factores ambientales:

En cuanto a los factores ambientales se mencionan las enfermedades infecciosas sufridas durante el primer trimestre del embarazo, tales como la rubéola; otros son los agentes físicos entre los cuales se encuentran las radiaciones. Éstas pudieran producir o no la malformación de acuerdo con la intensidad, duración y frecuencia de las exposiciones de la mujer embarazada.

Los regímenes dietéticos inadecuados han producido fisuras de desarrollo en animales. La administración de dietas bajas en riboflavina y ácido fólico en ratas grávidas produjo también una descendencia con elevada frecuencia de hendiduras palatinas. Ésta tiene la propiedad de atravesar la barrera placentaria llegando al embrión donde su deficiencia produce alteraciones de la organogénesis, apareciendo malformaciones del tipo división palatina. El estrés se menciona como factor de riesgo por generar un aumento en la actividad adrenocortical con la consiguiente liberación de cortisona; si esta liberación se presenta durante alguna etapa de la organogénesis, puede producir variados tipos de malformaciones. Cabe mencionar que la prevalencia de las fisuras orales ha sido relacionada con el número de gestaciones de la madre, siendo más prevalentes en los casos donde la madre es múltipara.

En relación con la edad materna, se registró que la mayor frecuencia se daba en madres de 26 a 30 años (50%). Por otra parte, en un estudio realizado en una población latinoamericana se encontró que el mayor número de casos se daba entre las madres que eran mayores de 40 años (8).

7.2.1 Ácido fólico

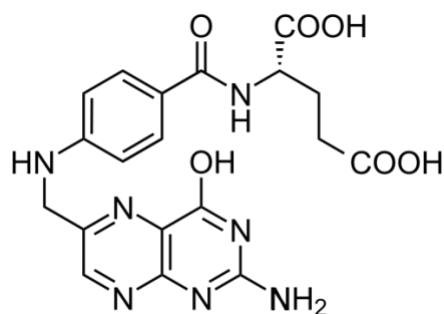


Fig. 29 Estructura molecular del ácido fólico. (58)

7.2.1.1 variante mexicana de MTHFR (MTHFR C677T)

En 1995 se identificó una sustitución C-T (transición) en el nucleótido 677 en el gen MTHFR, lo que provoca un cambio de alanina por valina en la posición 222, localizada en el dominio catalítico, con una disminución de 50 % de la actividad normal de la enzima. En estado homocigoto (TT) resulta en una variante termolábil de la enzima MTHFR con actividad reducida, homocisteína elevada y niveles bajos de ácido fólico. La variante MTHFR-C677T ha sido analizada en niños afectados con LPHNS y en sus madres, con resultados diversos. Se ha informado una frecuencia alélica de la variante MTHFR-C677T desde 10 % en poblaciones de África y Oceanía, hasta más de 40 % en brasileños y amerindios. En México, tanto en mestizos como en poblaciones nativas, la frecuencia es alta, hasta de 58 %.(9)

7. 2.1.2 Antagonistas del ácido fólico

- a) Aminopterina: Es el principal antagonista del ácido fólico. En pequeñas dosis un 75% de los casos de consumo causó aborto y el resto (25%) causó malformaciones, entre ellas anencefalia, retraso mental y labio y paladar fisurado.
- b) Antiepilépticos: Los más usados son la difenilhidantoína y trinetadiona. Dan origen a malformaciones craneofaciales, como son labio

fisurado y paladar hendido, baja implantación de los pabellones auriculares, malformaciones esqueléticas y cardíacas.

c) Sedantes (talidomina): Es el teratógeno de mayor riesgo. Una sola dosis de 100 mg entre los días 25 y 50 causa malformaciones, anomalías de miembros y cara, malformaciones cardíacas y en vasos de gran calibre. Su efecto radica en su composición basada principalmente en carbonato de litio.

d) Ácido retinoico (vitamina A): sus derivados se utilizan para el tratamiento del acné. Es un potente teratógeno si se administra por vía oral. Origina defectos asociados a los derivados de la cresta neural craneal. Influyen en los genes HOX (en especial en los que se expresan en las regiones craneal y faríngea), lo que produce alteraciones en los rombómeros anteriores y en las células de la cresta neural derivadas de ellos. (Los rombómeros establecen el patrón básico de estructuras de la cara y cuello, además de contribuir al desarrollo del corazón y timo).(10)

7.2.2 Diabetes y obesidad de la madre

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una intolerancia al carbohidrato inicialmente diagnosticado durante el embarazo. Autores declararon que los embarazos de mujeres que son a la vez obesas y diabéticas, presentan tres veces más probabilidades de generar descendencia con una malformación craneofacial que los embarazos de mujeres no obesas y no diabéticas, sugiriendo que la obesidad y la diabetes mellitus contribuyen en la patogénesis de las anomalías congénitas. La suposición de que DMG y está asociada al incremento de la ocurrencia de síndromes y malformaciones puede tal vez ser atribuidas al efecto nocivo de la hiperglucemia en la etapa temprana del embarazo. Esto indica que control glucémico insuficiente durante el embarazo aumenta el riesgo de defectos congénitos. (29)

La diabetes mellitus insulino dependiente aumenta el riesgo de defectos del nacimiento de 3 a 4 veces.

Las acciones perjudiciales de esta enfermedad son más frecuentes en fetos femeninos y se asocian fundamentalmente con mayores tasas de abortos y muertes fetales tempranas.

García analizó en su estudio la relación entre las malformaciones congénitas y la severidad de la diabetes gestacional en 2 060 infantes. Los resultados mostraron que la tasa de malformaciones congénitas menores fue del 6 % y del 3,8 % para las malformaciones mayores, donde el 0,2 % se correspondía con fisuras de labio y paladar.

Penney afirma que en la actualidad no existen dudas sobre el hecho de que los defectos congénitos se presentan con mayor frecuencia en los recién nacidos de madres diabéticas que en los recién nacidos de madres que no padecen la enfermedad.

Estudios controlados han señalado que cuando se logra un control metabólico normal antes del embarazo y durante el primer trimestre de gestación, es posible disminuir la frecuencia de malformaciones en embarazadas diabéticas hasta cifras similares a las de cualquier población no escogida. (30)

Los cambios en la dieta pueden conllevar a alteraciones en la formación del paladar, experimentos en roedores han demostrado que una dieta de cafetería en un grupo de madres obesas puede alterar la expresión de diferentes proteínas de remodelación de la matriz extracelular, como lo son las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y sus inhibidores endógenos.

Los patrones dietarios asociados con la ganancia de peso pueden llevar a una deficiencia de ingesta de folato y otros micronutrientes importantes para la formación del paladar. Una de las características de las dietas occidentales es la alta cantidad de consumo de macronutrientes como carbohidratos y grasas y poco consumo de micronutrientes. Se ha demostrado que los micronutrientes cumplen un papel trascendental para el desarrollo fetal. El estudio publicado por Vujkovic en el 2007 encontró que el patrón de dieta occidental se asoció con un mayor

riesgo de presentar paladar fisurado y paladar hendido. Este patrón dietario se asoció a bajas concentraciones de folato en sangre, vitamina B6, vitamina B12, y altos niveles de homocisteína. (31)

7. 2.3 Tabaquismo activo y pasivo

Si bien se ha establecido una relación entre la exposición al tabaco materno y el desarrollo de fisuras orofaciales en el niño durante algún tiempo, el grado real de riesgo conferido no está bien cuantificado. Se realizó un análisis con la finalidad de determinar dicha asociación, donde la exposición al tabaco materno ($p < 0,001$) y tener un padre fumador se asoció con un aumento de 2,09 veces las probabilidades de que el niño desarrolle esta patología (IC del 95%: 1,22 a 3,58) (32)

El cigarrillo, específicamente, contiene al menos 55 elementos carcinogénicos, algunos de los cuales requieren bioactivación para llegar a serlo, con la existencia, en algunos casos, de un balance entre activación metabólica y desintoxicación, que depende de cada individuo y determina el riesgo. La fase uno se da por un proceso de oxigenación por parte de las isoformas del citocromo P450, esto resulta de la formación de epóxidos reactivos químicos, que tienen el potencial de iniciar o promover la mutagénesis, carcinogénesis, o teratogénesis. aunque existe controversia en cuanto a si fumar durante el embarazo puede causar malformaciones congénitas específicas, se han estudiado especialmente los efectos en el pulmón y la presencia de hendiduras orofaciales. Los resultados de la investigación epidemiológica mediante la cual se ha buscado una posible asociación entre fumar durante el embarazo y el riesgo de fisuras bucales han sido inconsistentes. Desde 1972, Andrews y McGary, realizaron estudios de 30 casos y encontraron un riesgo relativo de 2,4. La debilidad de estos estudios se debe a las limitaciones epidemiológicas y lo difícil de medir el uso del tabaco, además de la heterogeneidad genética de la población y diversidad de enfermedades presentes en estos pacientes. (33)

Según Shaw et al en una investigación de casos y controles realizada por SusanLief y Olshan, en 1999, evaluaron los efectos del consumo de cigarrillo por gestantes durante el primer trimestre de embarazo, con la presencia de hendiduras bucales en sus hijos, donde se incluyeron otros factores, tales como dieta, suplementos de hierro, y antecedentes de labio y paladar. Los datos se obtuvieron de 3,8 madres atendidas entre 1976 y 1992 por la unidad de epidemiología en las áreas de Boston, Massachusetts y Pennsylvania. Los casos fueron niños con labio hendido (n=334), paladar y labio (n=494), paladar hendido (n=244), labio hendido y otra malformación (n=58), labio, paladar y malformación (n=140), paladar y malformación (n=209); los controles, niños con malformaciones que no se relacionaban con el cigarrillo. No se encontró una asociación directa; sin embargo, hubo una respuesta dosis positiva para los que tenían labio y paladar hendido, la cual dependía de la cantidad de cigarrillos; así: para fumadoras leves (1-14 cigarrillos al día) OR=1,09 (95% IC=0,6-1,9), fumadoras moderadas (15-24 cigarrillos diarios) OR=1,84 (95% IC=1,2-2,9) y fumadoras severas (más de 24 cigarrillos en el día) OR=1,85 (95% IC=1,0-3.5).

Por otra parte, en 1997, se efectuó un estudio sobre la posible asociación entre fumar durante el embarazo y la presencia de hendiduras bucales, cuya muestra (n=1834) se seleccionó de 1, 002742 niños nacidos entre 1983 y 1992, donde se encontró una asociación estadística significativa OR=1,16 (95% IC=1,02-1,32) y para casos de paladar hendido aislado OR=1,29 (95% IC=1,08-1,54), lo cual muestra que fumar durante el embarazo se asocia con un incremento del riesgo de labio y paladar hendidos. Resulta importante señalar que en este estudio se consideró fumadora a la madre que consumía más de 10 cigarrillos al día.

Torres et al refieren, que en una investigación realizada por Lorente y Cordier de 161 niños, se mostró un incremento del riesgo a tener hijos con labio hendido, con paladar hendido o sin él de OR=1,79 (95% IC=1,07-3,04); Este metaanálisis sugirió una pequeña, pero significativa asociación, entre fumar durante el primer

trimestre de embarazo y el riesgo de tener un niño con labio y/o paladar hendidos. (34)

Al respecto, el último informe se obtuvo de la Universidad de Boston, donde se evaluó la relación entre el consumo de cigarrillo por mujeres embarazadas y el riesgo de tener hijos con hendidura bucal, para lo cual se hizo un diseño de estudio de casos y controles de 2029 niños con hendiduras bucales no sindrómicas y 4050 controles no malformados nacidos en 1997; se halló una asociación entre cigarrillo materno y hendiduras bucales de $OR=1,16$ (95% $IC=1,01-1,33$), muy similar a los resultados de los nacidos en 1996 con un $OR=1,33$ (95% $IC=1,21-1,46$); por lo tanto, concluyeron que fumar durante el embarazo es solo un factor de riesgo menor para hendiduras bucales. (35)

7.2.4 Alcoholismo

Se determinó que el incremento en la producción de radicales libres, procesos de lipoperoxidación y estrés oxidativo están implicados en los mecanismos de la toxicidad del etanol, principalmente a nivel hepático. Según estudios recientes, el consumo de alcohol induce una isoforma del citocromo P450 (CYP2E1) en hígado, que sería responsable de la producción de radicales libres. Trabajos de laboratorio han demostrado que la exposición al alcohol durante el desarrollo de cerebro daña los astrocitos corticales, tanto funcional como estructuralmente. Las células astrogliales son responsables de guiar la migración neuronal, promover el crecimiento de las neuritas y regular la captura e inactivación de ciertos neurotransmisores e iones; además, los astrocitos liberan durante su desarrollo diferentes neurotrofinas que parecen esenciales para la supervivencia y migración neuronal. Estos resultados muestran el efecto del alcohol sobre la embriogénesis y en especial, sobre la migración neuronal, la cual puede producir alteraciones craneofaciales cuando no se lleva a cabo normalmente; un ejemplo de esto son los síndromes Treacher Collins y Goldenhar. Estudios de laboratorio han encontrado que estas células poseen múltiples receptores para interacciones con

moléculas de matriz extracelular; de esta capacidad de adhesión y relación dependen muchos de los procesos de la embriogénesis.

El SAF completo consiste en anomalías especialmente de 3 áreas, con una cuarta que posee frecuencia involucrada: dismorfia craneofacial, deficiencia del crecimiento prenatal, disfunción del sistema nervioso central y otras irregularidades donde se incluyen defectos cardíacos (el defecto septal ventricular es el más frecuente), genitourinarios y hemangiomas aproximadamente en la mitad de los casos. Causa anomalías durante el desarrollo de cara y cerebro pues su consumo causa muerte celular en la porción anterior de la placa neural que sirve como señalizador en la formación de cara y cráneo en el embrión humano. (36)

Se ha encontrado también que el etanol actúa como un inhibidor competitivo de Adh causando una reacción catalizada de oxidación del retinol en los tejidos embrionarios, lo que resulta en disrupciones para la distribución de ácido retinoico requerido para especificar patrones. En modelos animales se ha observado un patrón de muerte celular excesiva en el borde del paladar anterior en 12 horas de exposición al etanol. Comparando a mujeres que beben con las que no, las probabilidades de que el recién nacido presente labio fisurado o paladar hendido se incrementan de la siguiente manera:

- 1 a 3 bebidas por mes: riesgo aumentado en 1.5
- 4 a 10 bebidas por mes: riesgo aumentado en 3.1
- Más de 10 bebidas por mes: riesgo aumentado en 4.7

También se advierte que el consumo excesivo de bebidas alcohólicas por episodio aumenta las probabilidades aún más que la frecuencia de consumo, pues aumenta las concentraciones plasmáticas del alcohol que son difíciles de metabolizar y crean exposición fetal prolongada. Sin embargo si las mujeres reducen o cesan su consumo de alcohol previo al embarazo, los riesgos de labio fisurado y paladar hendido disminuyen al nivel de una persona abstemia. (37)

7.2.5 Fenitoína

Es un anticonvulsivo que aumenta el riesgo de labio fisurado y paladar hendido, así como otros defectos del nacimiento. Su actividad anticonvulsiva se basa en la inhibición de canales de sodio y calcio.

Aumenta su efecto teratogénico al inhibir la corriente I_{Kr} en el corazón del embrión causando bradicardia e hipoxia. Además de labio fisurado y paladar hendido causa retraso de crecimiento fetal, defectos en el corazón y cambios de comportamiento

En un estudio en embriones de rata se encontró que la bradicardia está relacionada con la concentración de fenitoína. Mientras las concentraciones eran entre 6 y 12 μM disminuían el ritmo cardíaco en un 8%, mientras que las de 25 μM , lo disminuyeron en un 20% y al llegar a 200 μM se presentó un arresto cardíaco completo, pero se encontró que estos efectos eran reversibles al cambiar a un medio sin fenitoína. También se observó la presencia de hemorragias faciales fetales o espacios llenos de fluidos. (38)

Los mecanismos de patogénesis que se han establecido son:

- 1) Inhibición de canales: además de inhibir los canales de sodio y calcio, también inhibe los canales HERG, lo que conduce a la formación de fisura labiales uní o bilaterales.
- 2) Bradicardia y arritmia embrionaria debido a la concentración de fenitoína
- 3) Hipoxia embrionaria: se cree que daña al embrión al agotar el ATP cuando se produce una reducción en los niveles de oxígeno que conllevan una inhibición del crecimiento, edema y producción de radicales libres de oxígeno durante la re oxigenación.
- 4) La diabetes tipo 1 tratada con fenitoína: se ha demostrado que la fenitoína reduce la insulina del páncreas e induce un estado de hiperglicemia. Como limitante a los efectos teratogénicos, se ha propuesto incrementar ácidos grasos en la dieta, usar enzimas antioxidantes e hiper oxigenación.
- 5) Glucocortoídes: al igual que los glucocorticoíde, la fenitoína compite por el receptor que induce proteínas inhibitoras de fosfolipasa A2 (PLIP) las

cuales inhiben la liberación de ácido araquidónico, y eleva el riesgo de labio fisurado y paladar hendido.(39)

7.2.6 Bandas amnióticas

De acuerdo a la definición de Spranger y otros, la secuencia de bandas amnióticas es una disrupción. Una clase especial de disrupción en la cual se involucra la bóveda craneal, y puede ser difícil de distinguirla de la anencefalia, la cual pertenece al grupo de las malformaciones.

La secuencia de bandas amnióticas son todas diferentes. La cara, el esqueleto craneofacial y el sistema nervioso central están involucrados, dependiendo de la localización de las bandas amnióticas y del estado de desarrollo cuando la banda amniótica interrumpe el cráneo. El tejido óseo sirve en esos casos como marca adecuada en diferentes diagnósticos en determinar el estado de desarrollo prenatal en la cual la disrupción ocurrió. (40)

También se conoce como ADAM (siglas por Deformidad Amniótica, Adhesiones y Mutilaciones) y es una condición causada por la ruptura del saco amniótico que causa que aparezcan bandas amnióticas de tejido fibroso mesodérmico y se presenta en 1 de 1200 a 1500 nacidos vivos. El tipo de severidad de la malformación dependerá del tiempo de ruptura de las membranas amnióticas. Si se produce en los primeros 45 días de embarazo, resultará en defectos de estructuras orales severas, malformaciones craneofaciales, anomalías del sistema nervioso central, defectos viscerales y extremidades anómalas. Si por el contrario se producen a partir de la 12ª semana de embarazo, las adherencias y anillos de constricción serán evidentes solamente como marcas al nacimiento. (41)

También se sugiere que el nivel y fuerza de compresión de las bandas, determinará la morfología de la deformidad durante la vida intrauterina:

- Si la compresión es superficial solo se presentarán ligeros sangrados en la piel.
- Si la compresión es más profunda se produce una obstrucción linfática y edema distal.
- Si la compresión es profunda y mucho más firme, se puede producir desde necrosis ósea hasta amputación de extremidades (42)

8) EL ROL DEL ODONTÓLOGO EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON LABIO FISURADO Y PALADAR HENDIDO.

El papel del odontólogo en el tratamiento de los pacientes con fisuras labiales y/o palatinas es muy amplio, ya que abarca en algunos casos desde el diagnóstico hasta el tratamiento estético-funcional del paciente.

Primeramente se recomienda promover la lactancia materna en todas las madres de recién nacidos y lactantes con fisura labial. Para la alimentación del niño y la niña, se sugiere utilizar la posición más cómoda para el binomio madre-hijo. En caso de no lograr lactancia materna directa, se sugiere utilizar mamadera con leche materna extraída. Una prótesis de obturación de la fístula palatina puede ser necesaria en algunos pacientes para tratar la insuficiencia velofaríngea. (43)

Los pacientes con labio fisurado y paladar hendido, deben ser atendidos tempranamente por un odontólogo, para asegurar que las mandíbulas del niño sean de forma y tamaño adecuados, corregir la posición de los dientes y mantener una buena higiene dental. De preferencia deben ser ortodoncistas certificados y avalados por la Asociación Mexicana de Labio Paladar Hendido y Anomalías Craneofaciales, A.C. Este apoyo está integrado por el trabajo conjunto de cirugía ortognática. Odontopediatría, odontología general e higienista dental. (1)

El ortodoncista certificado: Brinda orientación a la madre sobre alimentación del niño, higiene y cuidados específicos. Registra y clasifica la fisura. Diseña en forma individualizada, coloca y controla el aparato ortopédico ortodóncico pre quirúrgico, previo análisis de forma y relación de segmentos para mejorar condiciones antes del cierre quirúrgico. Coordina la atención con el resto del equipo multidisciplinario. Promueve y controla del crecimiento para evitar efectos secundarios a las bridas cicatriciales. Realiza control para mantener relaciones maxilo mandibulares adecuadas. Si el crecimiento es favorable Realiza tracción, expansión o distracción esquelética con aparatología individualizada, Si el

crecimiento es desfavorable. Controla y promueve el crecimiento para mantener relaciones transversales, anteroposteriores y verticales adecuadas a la etapa de crecimiento. (1)

Debido a la naturaleza continua y progresiva de los problemas ortodóncicos a lo largo del periodo de crecimiento y a las etapas de erupción de piezas dentarias de los pacientes con fisura palatina, el enfoque del tratamiento se realiza de acuerdo a la edad del paciente:

- A. Etapa preescolar. Se debe evaluar el estado de la dentición temporal, el estado de la oclusión en sentido sagital, vertical y transversal. La tendencia actual en niños con fisura labio palatina es la corrección ortodóncica precoz, pudiendo iniciarse luego de la erupción de todos los dientes temporales.
- B. Etapa escolar. Beneficios de eliminar problemas funcionales de malos hábitos y estructurales en el desarrollo esquelético y dentario en este período. Los procedimientos más mencionados incluyen: expansión maxilar para corregir una dimensión transversal disminuida, alineación de incisivos para evitar apiñamiento, corrección de las rotaciones dentarias, tratamiento de las mordidas invertidas y tracción maxilar para reducir la retrusión del mismo. Estos procedimientos tienden a coordinarse con el injerto alveolar
- C. Etapa adolescente. Los requisitos para comenzar el tratamiento son: salud gingival y periodontal, ausencia de caries, buen control de placa bacteriana, motivación y compromiso del paciente. El tratamiento ortodóncico se realiza con aparatología fija y removible, con o sin distracción osteogénica y/o cirugía ortognática, según indicación.

Los objetivos del tratamiento de ortodoncia para pacientes con fisura labio palatina son:

- Alinear y nivelar las piezas dentarias y dar forma a las arcadas.
- Obtener una oclusión normal y estable.
- Lograr la mejor estética posible. (43)

El odontopediatría; Brinda información a la madre sobre alimentación e higiene de la cavidad oral y hace referencia al ortodoncistas certificado más cercano. Realiza registro y elaboración de aparatología individualizada. (1)

Los objetivos de la odontopediatría en niños con fisuras labio palatinas son:

- Estimular la higiene bucal
- Promover una alimentación adecuada
- Realizar controles periódicos para hacer un diagnóstico y tratamiento precoz de caries y gingivitis

Se recomienda que los niños con fisura de paladar reciban atención por odontopediatría para estimular la higiene bucal, promover una alimentación adecuada y realizar controles periódicos que permitan hacer un diagnóstico y tratamiento precoz de caries y gingivitis.

El cirujano oral y maxilofacial: Realiza protocolo de cirugía.

Corrige la anatomía y la función naso labial. Restaura la anatomía. Reconstruye el arco de Cupido, logra una adecuada profundidad del surco vestibular y da continuidad del bermellón del labio superior. Para restaurar la función naso labial debe lograr una funcionalidad correcta de los músculos nasos labiales y orbiculares de la boca

El comité de expertos acuerda que los grandes objetivos de la cirugía primaria de labio son el restaurar la anatomía y la función naso labial. (43)

El odontólogo general; Informa a la madre sobre alimentación e higiene de la cavidad oral. Refiere a ortodoncista u odontopediatra. Brinda orientación sobre alimentación e higiene de cavidad oral. Promueve y apoya la alimentación a seno materno. Realiza la referencia o contra referencia con ortodoncista, odontopediatra, o cirujano dentista.

Entre las intervenciones preventivas, la pasta dental fluorada es la intervención con mayor evidencia para la prevención de caries, encontrando que el uso de barniz de flúor reduce las caries en un 43% en los dientes definitivos y en un 37% en los dientes temporales. (43)

9) CONCLUSIONES

El labio fisurado y paladar hendido al ser dos de las anomalías del desarrollo craneofacial más frecuentes, deberían de ser más estudiadas para poder comprender su origen y lograr desarrollar planes de prevención y tratamiento más eficaces.

Las fisuras labio-palatinas son multifactoriales ya que requieren la interacción genética y epigenética para que se desarrollen, por lo que en un equipo transdisciplinario se deberían evaluar mejor los riesgos para evitar en medida de lo posible estas interacciones previo a la concepción o durante el embarazo.

En México se necesita tener una base de datos estadísticos de fisuras labio-palatina actualizado y unificado que nos ayude mejor a entender la magnitud nacional de la prevalencia de esta malformación.

Es muy interesante notar las mutaciones que pueden generarse en los genes de nuestra población en específica (mexicana).

Previo al embarazo y durante éste, los factores ambientales son modificables y su homeóstasis podría ayudar a reducir el riesgo de fisuras labio palatinas, por lo que se sugeriría el control obstétrico y prenatal.

Los odontólogos tienen un papel muy importante durante la corrección de estas malformaciones, y debería existir un mayor conocimiento, así como manuales más actualizados para el tratamiento del paciente con labio fisurado y paladar hendido, pre quirúrgico, post quirúrgico, y el mantenimiento de su salud oral.

10) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mora F. Et AL. Prevención tratamiento, manejo y rehabilitación de niños con labio y paladar hendido- lineamiento técnico. 1a edición junio 2006 ISBN 970-721-300-0 Derechos Reservados © 2006 Secretaría de Salud Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva Homero No. 213, 7o piso Col. Chapultepec Morales Delegación Miguel Hidalgo C. P. 11750 México, D. F.
2. Artículo compilación*
3. Impellizeri A., Giannantoni I., Polimeni A., Barbato E., Galluccio G. Epidemiological characteristics of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. BMC Oral health. 2011; 19:290.
4. Epidemiological panorama of cleft lip and palate in Mexico Dr. Edgar García Rojas,* Dr. José Francisco Arévalo Campos,**Dr. Hidemí Aguilar Mariscal**Cirugía Plástica 2017; 27 (1): 10-15 www.medigraphic.com/cirugiaplastica
5. Frecuencia y factores de riesgo en labio y paladar hendidos del Centro Médico Nacional «La Raza» Mónica Acosta Rangel,* Darinel Percastegi Montes,** Beatriz Flores Mesa*** Vol. 9, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2013 • pp. 109-112 Revista de la Asociación Mexicana de cirugía bucal y maxilofacial.
6. Prevalencia de labio hendido con o sin paladar hendido en recién nacidos vivos. México, 2008-2014 Eduardo Navarrete-Hernández,1,* Sonia Canún-Serrano,2 Javier Valdés-Hernández,3 Aldelmo Eloy Reyes-Pablo Vol. 84, No. 3 Revista Mexicana de PEDIATRÍA Mayo-Junio 2017 pp 101-110
7. Fundamentos para la evaluación del crecimiento, desarrollo y función craneofacial. Meikler MC. Craniofacial Development, Growth and Evolution. England, 2002.
8. Factores de riesgo materno asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos Ana Carola Mejía Ayala,* Doria Edith Suárez

Vergara** Archivos de investigación materno infantil.Vol. IV, No. 2 • mayo-agosto 2012 pp 55-62

9. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177241/9789243548722_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Robert J Gorlin, Michael cohen, R. Hennekam, Síndromes de cabeza y cuello, cuarta edición, 2001, Oxford university press, New york.
11. <https://www.revistaodontopediatria.org/ediciones/2018/1/art-8/>
12. http://www.siicsalud.com/des/casiic_profundo_impreso.php/144350
13. <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-sindrome-stickler-13140684>
14. Síndrome de Pierre Robin. Estado actual y revisión bibliográfica (parte I) V. GÓMEZ CLEMENTE, E. M. MARTÍNEZ PÉREZ, A. ADANERO VELASCO, M. MARTÍN PÉREZ, P. PLANELLS DEL POZO ODONTOL PEDIÁTR (Madrid) Vol. 20. N.º 3, pp. 190-200, 2012
15. Activation of sonic hedgehog signaling by a smoothened agonist restores congenital defects in mouse models of endocrine-cerebro-osteodysplasia syndrome jeong-oh shin et al. Elsevier research paper 2019
16. (MOLECULAR ANALYSIS OF Sonic hedgehog (Shh) IN THE ETIOLOGY OF NONSYNDROMIC CLEFT LIP AND PALATE IN CHILEAN CASE-PARENT TRIOS RAMIRO J. RINCÓN , JOSÉ SUAZO, RAFAEL BLANCO) <http://www.scielo.org.co/pdf/rfoua/v24n1/v24n1a09.pdf>
17. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SHH>
18. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000200693
19. Rev Méd Chile 2004; 132: 816-822 Análisis mutacional del gen Homeobox de segmento muscular 1 (MSX1) en chilenos con fisuras orales. Alexandre R Vieiraa, Silvia Castillo Taucher, Teresa Aravena, Carmen Astete, Patricia Sanz, María Eugenia Tastetsb, Luis Monasterio, Jeffrey C Murray
20. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSX1&keywords=Msx1>

21. Av Odontostomatol vol.32 no.5 Madrid sep./oct. 2016 Implicaciones moleculares del Factor de crecimiento Transformante Beta (TGF- β) en el desarrollo de las fisuras labiopalatinas Madera Anaya M.V., Moneriz Pretell C.E. y Suárez Causado A
22. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGFB3&keywords=Tgfb3>
23. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IRF6&keywords=Irf6>
24. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGFA#summaries>)
25. Madrid) vol.23 no.4 abr. 2006, Prevalencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes con patología isquémica cerebrovascular aguda en la Comunidad Autónoma Aragonesa. B. Sánchez-Marín, J. M. Grasa M. Torres, M. T. Calvo, B. Martínez-Jarreta, J. A. García-Erce, M. Giralto)
26. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TCN2&keywords=Tcn2>
27. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CBS#location>
28. <https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=Satb2>
29. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692016000100354&script=sci_arttext&tlng=es
30. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000200003
31. <http://bdigital.unal.edu.co/57491/1/1144037940.2017.pdf>
32. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/32267/1/Tesis.pdf>
33. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900015
34. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242009000100006
35. http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/USTASALUD_ODONTOLOGIA/article/download/1395/1125
36. <https://dacemirror.sci-hub.tw/journal-article/f514a691a8885c583fc53ff7ea15d5ee/munger1996.pdf>

37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727199/pdf/kwn186.pdf>
38. <https://moscow.sci-hub.tw/4277/ddd069223ab2a9328c7b44200b0b53bb/webster2006.pdf>
39. <https://europepmc.org/article/PMC/6698684>
40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267925/pdf/12663_2011_Article_174.pdf
41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299194/pdf/CRID2017-7620416.pdf>
42. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1752-248X.2012.01163.x>
43. <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/guia-FisuraLabioPalatina-2015-CM.pdf>
44. Shprintzen, R.J. (2008), Velo - cardio - facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Revs*, 14: 3-10. doi:10.1002/ddrr.2
45. Naiboglu, B., Oysu, C., & Gokceer, T. (2012). Orofaciodigital Syndrome. *Ear, Nose & Throat Journal*, 91(1), E8–E9. doi:10.1177/014556131209100115
46. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n6a12.pdf>
47. <https://www.sindromedown.net/noticia/un-estudio-mejora-la-capacidad-del-habla-en-las-personas-con-sindrome-de-down/>
48. (Acta Pediátrica Esp. 2006; 64(8): 396-398) NOTA CLÍNICA Síndrome de Van der Woude A. Sanchis, A. de la Mano E. García Muñoz, M.I. Vega Senra Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «Dr. Peset». Valencia
49. Villani R, Michelina VV, Fabbri E, Zarabini AG, Morselli PG (2017) Goldenhar Syndrome: Surgical Planning in a Severe Case with Cleft Lip and Palate, Coloboma and Macrostomia. *JSM Head Face Med* 2(1): 1003.
50. Aquino, Sibeles & Paranaíba, Livia & Swerts, Mário Sérgio & Martelli, Daniella & Barros, Letizia & Júnior, Hercílio. (2012). Orofacial Features of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Head and neck pathology*. 6. 10.1007/s12105-012-0349-4.

51. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-sindrome-ectrodactilia-displasia-ectodermica-hendidura-reporte-un-S0187451916300579>
52. Ataman, E., Candan, Ş., & Silengo, M.C. (2015). A FAMILY FROM TURKEY WITH HAY WELLS SYNDROME RESULTING FROM HETEROZYGOUS MUTATION OF P 63 GENE. Medical genetics, Turkey.
53. Khodadadi E, Dehghan Z. Treacher Collins Syndrome: A Case Report and Review of Literature . J. Pediatr. Rev. 2019; 7 (1) :45-54
54. Lauritsen, K.F., et al., A mild form of stickler syndrome type II caused by mosaicism of COL11A1, European Journal of Medical Genetics (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.005>
55. Sesenna, E., Magri, A. S., Magnani, C., Brevi, B. C., & Anghinoni, M. L. (2012). Mandibular distraction in neonates: indications, technique, results. Italian Journal of Pediatrics, 38(1), 7. doi:10.1186/1824-7288-38-7
56. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TGFA>
57. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTHFR&keywords=mtfhr>
58. https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_f%C3%B3lico
59. <https://medicina.ufm.edu/eponimo/sindrome-de-van-der-woude/>