

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de ciencias de la salud

Escuela de Odontología



Trabajo de grado para optar por el título de:
Doctor en Odontología

**Caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no
sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca,
República Dominicana Febrero-Julio 2021.**

Sustentantes:

Br. Mónica Cabral Patrocinio 17-0582

Br. Patria J. De Los Santos Calderón 17-0605

Asesoría temática:

Dra. Clara Arteaga (UNAL)

Dra. Catalina Arévalo (UNAL)

Asesoría metodológica:

Dra. María Guadalupe Silva (UNPHU)

Santo Domingo, D.N. República Dominicana, 2021

Los conceptos emitidos en este trabajo de investigación son única y exclusivamente responsabilidad de los sustentantes.

**Caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no
sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca,
República Dominicana.**

Dedicatoria

A mis padres, José Antonio Cabral Graciano y Olga Yocasta Patrocinio Peguero por ser mi apoyo incondicional durante todo el transcurso de la carrera. Por su entrega, dedicación y sacrificio en todo momento aún haya sido dificultoso para ustedes, por preocuparse por mi educación y por mi formación tanto como persona como profesional y por luchar junto a mí para que cumpliera todo aquello que me propongo.

A mis hermanos, José Cabral Patrocinio y Nicole Cabral Patrocinio, por estar siempre en el momento en que los necesité y estar en disposición de apoyarme y darme la mano cuando fuese necesario.

A mis familiares, que de alguna manera buscaron la forma de apoyarme y alentarme a cumplir mis sueños.

A mis compañeros de estudio, que estuvieron presente y dispuestos para brindar su ayuda para poder finalizar este proyecto, por aligerar mi carga y tomar como suyo este trabajo.

Agradecimientos

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí y ver mi sueño cumplirse. Porque sin el nada es posible y todo lo que sucede es porque él así lo permite.

A mis padres, José Antonio Cabral Graciano y Olga Yocasta Patrocinio Peguero por siempre confiar en que podía lograrlo y darme palabras de aliento cuando era necesario.

A la Dra. María Guadalupe Silva, asesora metodológica por creer en nosotras, dedicación y estar dispuesta ayudarnos en cualquier momento, por ser nuestra guía y permitirnos formar parte de este proyecto de investigación. A la Dra. Catalina María Arévalo Caro y la Dra. Clara Eugenia Arteaga de la Universidad de Colombia, asesoras temáticas, por brindarnos

sus conocimientos, por los consejos y sugerencias brindadas y por hacer un aporte de mucho valor para realizar este proyecto.

A la fundación niños que ríen, en especial a Alfonsina y la Dra. Lissy Díaz por su entrega para con nosotras y por permitirnos realizar este trabajo con ustedes como apoyo.

Mónica Cabral Patrocinio

Dedicatoria

A mi abuela, Daysi Ferrera aunque ya no estés aquí te dedico este y todos mis logros porque siempre has confiado en mí, siempre estuviste pendiente de cualquier cosa que necesitaba, y orando por mí para que todo me saliera bien, te amo.

A mi madre, Trinid Calderón Ferrera por ser mi luz y mi motor en todo lo que llevo de vida, se todo lo que te has sacrificado por mí como también sé que siempre me has dado lo mejor por eso este trabajo es de las dos y te lo dedico, gracias por ser mi madre y gracias por permitirme lograr todas mis metas, te amo mami.

A mi padre, Francisco De Los Santos por ser un padre ejemplar, darme tanto apoyo y comprensión durante estos años solo me queda dar gracias por el padre que me tocó, te amo.

Agradecimiento

A Dios, agradezco a lo largo de estos años haberte sentido cerca, cuidando de mí y por permitirme cumplir todos mis objetivos en el tiempo estipulado, sin tu gracia nada de esto sería posible.

A mis padres, agradezco el apoyo recibido por ellos a lo largo de estos años, por no dejar que me desvíe del camino y porque cada vez que flaqueaba o sentía que no podía ellos se encargaban de hacerme saber que puedo con todo.

A mi tía Febe Calderón Ferreras, porque eres mi segunda madre a ti te agradezco porque ayudaste a formar la mujer que soy hoy, por siempre estar para mí y tratarme como tu hija, gracias, por tanto.

A mis compañeras, porque siempre fuimos una, agradezco tenerlas y les doy Gracias por siempre estar ahí para mí solo nosotras sabemos por las cosas que pasamos, pero aquí estamos y lo logramos juntas.

A mis familiares, que de una u otra forma siempre han estado para mí en momentos buenos y malos.

A la hermana que me regaló la vida Kimberly Benzan Mercedes, por acompañarme a lo largo de todo este trayecto y hacerme feliz todo momento que compartía con ella.

A la Dra. María Guadalupe Silva, asesora metodológica le doy las gracias por confiar en nosotras con este proyecto y por darnos su apoyo incondicionalmente.

Patria Jennifer De Los Santos Calderón

Índice esquemático

Resumen.....	10
Introducción.....	11
CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO.....	13
1.1 Antecedentes del estudio.....	13
1.1.1 Antecedentes Internacionales.....	13
1.1.2 Antecedentes Nacionales.....	20
1.1.3 Antecedentes Locales.....	20
1.2 Planteamiento del problema.....	23
1.3 Justificación.....	25
1.4 Objetivos.....	27
1.4.1 Objetivo General.....	27
1.4.2 Objetivos específicos.....	27
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	28
2.1 Formación de la cara.....	28
2.2 Cuarta semana.....	28
2.2.1 Quinta semana.....	29
2.3 Formación de la cavidad bucal.....	30
2.3.1 Formación del paladar.....	30
2.3.2 Formación de la lengua.....	31
2.3.3 Embriología de los órganos dentarios.....	33
2.4 Hendidura de labio y/o paladar.....	36
2.4.1 Factores de riesgo.....	37
2.4.2 Epidemiología.....	38
2.4.3 Clasificación.....	38
2.5 Microformas relacionadas a hendidura de labio y/o paladar no sindrómico.....	40
2.5.1 Microformas intraorales.....	41
2.5.2 Microformas extraorales.....	53
2.5.3 Conceptos genéticos.....	56
CAPÍTULO 3. LA PROPUESTA.....	63

3.1 Formulación de la Hipótesis	63
3.2 Variables y Operacionalización de las Variables.....	63
3.2.1 Variables dependientes	63
3.2.2 Variables independientes	63
3.2.3 Operacionalización de variables	63
CAPÍTULO 4. MARCO METODOLÓGICO.....	66
4.1 Tipo de estudio.....	66
4.2 Localización y tiempo	66
4.3 Universo y muestra	66
4.3.1 Universo	66
4.3.2 Muestra	66
4.4 Unidad de análisis estadístico	67
4.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	67
4.5.1 Criterios de inclusión	67
4.5.2 Criterios exclusión	67
4.6 Técnicas y procedimientos para la recolección y presentación de la información.	68
4.6.1 Calibración del operador y prueba piloto.....	68
4.6.2 Selección de la muestra.....	70
4.6.3 Recolección y preparación de la información.....	71
4.6.4 Análisis de los hallazgos encontrados.....	72
4.7 Plan estadístico de análisis de información.....	72
4.8 Aspectos éticos implicados en la investigación.....	72
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS	74
5.1 Resultados del estudio.....	74
5.2 Discusión	82
5.3 Conclusiones	85
5.4 Recomendaciones.....	86
Referencias bibliográficas.....	87
Anexos	100
Anexo 1. Nomenclatura árbol genealógico.....	100
Anexo 2. Hoja para creación de árbol genealógico Árbol Genealógico.....	101

Anexo 3. Ficha clínica para identificación de microformas	102
Anexo 4. Protocolo fotografía	105
Anexo 5. Microformas que se estudiarán en la investigación.	106
Anexo 6. Fotografías de las microformas a estudiar	107
Anexo 7. Consentimiento Informado.....	108
Anexo 8. Asentimiento informado.....	111
Anexo 9. Cuestionario para realizar durante la llamada telefónica.	113
Anexo 10. Certificado entrenamiento buenas prácticas clínicas.	114
Anexo 11. Aprobación CEI del proyecto “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido con patrón de herencia autosómico dominante”	116

Resumen

La etiología de la hendidura labial y/o palatina (HLP) no sindrómica es considerada multifactorial y poligénica. El aporte genético de la malformación puede presentarse por parte de uno o ambos padres y puede haber manifestaciones en estos como son las anomalías faciales y orales menores. El objetivo de este estudio fue caracterizar microformas asociadas con labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias con miembros afectados por hendiduras orofaciales que asisten a la Fundación niños que ríen. Se realizó un estudio descriptivo de prevalencia de corte transversal, la población de estudio corresponde a 97 participantes; 74 familiares de 23 probandos (casos de hendidura de labio y/o paladar). Se calibraron operadores para identificación de microformas y toma de fotografías intraorales y extraorales, se diseñó y validó por expertos un instrumento incluyendo variables relacionadas a las posibles variantes fenotípicas. Se realizaron visitas domiciliarias para la recolección de datos. Para contraste de hipótesis realizó prueba chi-cuadrado en IBM SPSS Statistics, 23. El 73.9 % de los probandos tenía labio y paladar y el otros 26 % tenía una sola hendidura. Solo el 21.7 % de las familias evaluadas tenían al menos 2 familiares con HLP. Las microformas que se presentaron con mayor frecuencia fueron bóveda palatina profunda, arco maxilar en forma de V, torus palatino y de las extraorales la asimetría nasal. Las microformas tales como, agenesia del incisivo lateral superior, úvula bífida y bóveda palatina guardan relación con antecedentes de HLP en la familia ($p < 0.05$). Los resultados obtenidos en esta investigación en su mayoría no fueron estadísticamente significativos, los datos obtenidos sugieren que las microformas deben ser tomadas en cuenta para determinar la probabilidad que tiene una familia de sufrir hendidura de labio y/o paladar no sindrómica a partir de la descripción de fenotipos específicos. Se sugiere dar seguimiento a este estudio para encontrar hallazgos más significativos.

Palabras claves: *Hendidura, fenotipo, paladar hendido, árbol genealógico*

Introducción

La hendidura de labio y/o paladar no sindrómica es un defecto ocasionado tanto por variantes genéticas como por factores ambientales que se puede presentar durante la cuarta y duodécima semana de vida intrauterina (1). Según la literatura es considerada una de las malformaciones más frecuentes a nivel maxilofacial y se encuentra en el segundo lugar de los defectos de nacimiento más comunes. Se han realizado estudios en poblaciones asiáticas, donde la frecuencia de esta patología es de más de uno por cada 500 niños nacidos, así mismo, se hicieron estudios en poblaciones caucásicas y africanas, donde está última presenta la frecuencia más baja, siendo de uno de cada 2,500 niños nacidos. La etiología de la hendidura labial y/o palatina no sindrómica es considerada multifactorial y poligénica (2,3).

Cuando se enuncia que esta enfermedad es multifactorial significa que puede ser producida por diversos factores. En la mayoría de los casos los factores son genéticos y ambientales, esto es debido a que los factores ambientales ligados a las variaciones genéticas heredadas de los padres, podría producir el trastorno. El aporte genético de la malformación puede presentarse por parte de uno o ambos padres y puede haber manifestaciones en estos como son las anomalías faciales y orales menores, estas manifestaciones son denominadas microformas (2).

Según lo plasmado en la revisión de literatura se ha evidenciado una relación entre microformas de los padres y las hendiduras labio palatinas de niños con fisura de labio y/o paladar no sindrómico, como lo muestran Mossey et al. (4) en su estudio sobre las posibles microformas que se pueden presentar en los familiares de niños afectados con dicha malformación, encontraron variantes anatómicas compuestas de inserciones musculares desordenadas y alteraciones funcionales. También se demuestra que existen variantes fenotípicas específicas de la hendidura en regiones del complejo craneofacial que están alejadas del sitio de la hendidura; como anomalías a nivel intraoral afectando número, tamaño, forma, desarrollo, erupción y el esmalte dental.

Es importante el estudio de las microformas maxilofaciales ya que la literatura demuestra que las familias donde se presenta esta malformación tienen características faciales distintas a las familias donde los integrantes no presentan esta alteración (2), además en República Dominicana no se han estudiado dichas características, por tanto, hay un vacío de información acerca de este asunto y se puede poner en evidencia individuos mínimamente afectados, sugiriendo patrones de herencia específicos. El estudio que se realizó intenta demostrar la posible relación entre las microformas y las hendiduras orofaciales en las familias de individuos afectados.

CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO

1.1 Antecedentes del estudio.

En este apartado se han seleccionado un conjunto de estudios previos relacionado con el tema a investigar, fueron elegidos mediante la búsqueda de palabras claves y por la revisión de la bibliografía de los artículos encontrados.

1.1.1 Antecedentes Internacionales

En el año 2006, Nagle et al.(5) realizaron un estudio con el propósito de determinar distintos parámetros craneofaciales en padres que tenían hijos con hendidura de labio y/o paladar en el continente Europeo, Letonia. En dicho estudio se seleccionaron dos grupos: un grupo caso, compuesto por 124 participantes los cuales debían tener un hijo que presenta fisura labial, paladar hendido o fisura de labio y paladar y ser residentes de Letonia y un grupo control, compuesto por 77 participantes debían ser residentes en Letonia, tener una morfología craneofacial normal y no presentar antecedentes de anomalías craneofaciales en la familia. Las mediciones antropométricas se llevaron a cabo con el (GPM instrumentos antropológicos), (SIBER HEGNER & CO), se hizo una medición antropométrica completa en los integrantes del estudio donde se tomaron en cuenta la distancia entre distintos puntos cefalométricos, estas medidas arrojaron como resultados que el grupo que presentaba la hendidura tenía la cabeza más ancha y más larga, mayor circunferencia cefálica, caras y mandíbulas más anchas, mayor distancia interpupilar e interocular y menor altura del bermellón entre otros. En este estudio se concluyó que la forma tanto del cráneo como de la cara en padres de niños con las hendiduras orofaciales eran diferentes de las observadas en individuos sin hendiduras en la población de Letonia y resaltando que con los datos obtenidos sobre dichas características antropométricas podrían definir un sistema antropométrico de evaluación para estas familias.

En el año 2006, Zambrano et al.(6) publicaron un estudio con el propósito de hacer una comparación de medidas cefalométricas de forma antero-posterior que se encuentran en una

población adulta de Bogotá, donde participaban padres que tenían hijos con labio y/o paladar hendido y padres que tenían hijos sin la condición los cuales asistían a la consulta de uno de los investigadores. La muestra consistió en un total de 82 de los cuales, 43 padres tenían niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico y 39 padres tenían niños que no presentaban la malformación. Para poder participar en el estudio los padres no podrían presentar enfermedades sindrómicas, ni cualquier enfermedad que afecte el metabolismo que pudieran afectar el desarrollo y crecimiento craneofacial, se necesitaron dos grupos uno, con hijos que presentaran labio y/o paladar hendido no sindrómico y el otro grupo con hijos sin la hendidura labio palatina. Las variables estudiadas fueron: Arco cigomático, simetría de la sutura frontocigomática, cavidad nasal, entre otras para conocer la diferencia de cada uno de los planos tanto del lado derecho como el izquierdo. También se tomó en cuenta la línea media sagital con respecto a la posición del mentón y se estableció la distancia de los tercios faciales medio e inferior y se toma como puntos de referencia, la apófisis cristagalli, mentón, espina nasal anterior y la distancia de la fosa antegonial derecha, los cuales fueron recolectados en la escala de razón. Para la toma de las radiografías de ambos grupos se utilizó un cefalómetro de la marca Orthoralix SD, utilizando una técnica estándar. Para tomar las radiografías a los pacientes se les colocó un aparato en el conducto auditivo externos, donde el plano de Frankfort y el eje transporiónico debían estar paralelos al piso. Se colocó un apoyo para tejidos blandos para no cometer errores de rotación en las radiografías. La distancia que debía haber entre el paciente y el foco era de 150 centímetros, realizando un cierre normal sin forzar el sello de los labios. Al finalizar la investigación se encontraron diferencias significativas en ambos grupos, cuando se hicieron las medidas en el plano vertical: distancia de la cristagalli a la espina nasal anterior, distancia de la espina nasal anterior al mentón, de la cristagalli al mentón y las que fueron medidas para el plano horizontal, la cual fue la distancia de la fosa antegonial derecha a la fosa antegonial izquierda, donde las dimensiones en el grupo de padres con hijos con la malformación eran mayores. En otro orden, al realizar el análisis de la asimetría en general, se halló un incremento significativo en las siguientes variables; distancias de la cristagalli a la espina nasal anterior y de la cristagalli al mentón en mujeres que tenían hijos con la hendidura. Finalmente, en la variable de la distancia espina nasal anterior al mentón se descubrieron diferencias significativas en las dimensiones de mujeres que tenían hijos con la hendidura. En conclusión, se encontraron asociaciones

estadísticamente significativas entre los dos grupos, en donde los padres con hijos que tienen la hendidura de labio y/o paladar registraron unas dimensiones entre los puntos cefalométricos mayores a la de los padres de niños que no presentaron la patología.

En el año 2009, Weinberg et al.(7) publicaron un estudio con el propósito de evaluar las diferencias en la forma de la cara entre padres no afectados de individuos con hendidura labial y/o palatina y un grupo control que no se encontrara relacionado con la malformación. Se seleccionaron a 36 padres no afectados, de los cuales en 26 casos el padre y la madre no afectados fueron los padres biológicos del mismo probando, mientras que, en las familias restantes, sólo uno de los dos padres fue incluido. Para cada padre en cada grupo, se seleccionó un control saludable no relacionado y fue emparejado en función del sexo, edad y ascendencia. Cada grupo de padres era por lo tanto emparejado a un grupo de control separado. Los controles en cada sitio se determinaron a partir de la misma región geográfica que las familias del grupo caso, y la inclusión se limitó a individuos sin antecedentes personales o familiares de un defecto de nacimiento craneofacial y sin antecedentes personales de cirugía plástica facial o reconstructiva. Se observó una diferencia significativa en la forma de la cara entre los padres no afectados y controles. Los cambios de forma asociados con la predisposición de fisura del labio y/o paladar incluyeron un marcado aplanamiento del perfil facial, altura facial superior reducida, altura facial inferior aumentada y un excedente del ancho interorbital como conclusión, los rostros de los padres no afectados de familias con hendiduras múltiples muestran unas significativas diferencias de forma en comparación con la población general.

En el año 2009, Neiswanger et al.(8) publicaron un estudio con el propósito de determinar la frecuencia en que se presentan las arrugas peribucales en las familias de los afectados con fisura de labio y/o paladar en el estado de Pittsburgh, Estados Unidos. Se recolectaron datos acerca de las características fenotípicas y ADN en familias con fisura labio y/o palatina no sindrómico y controles, para identificar genes de susceptibilidad a la hendidura. Se seleccionaron las familias que tenían más de un individuo afectado, fueron excluidos aquellos que presentaban fisura de labio y o paladar sindrómico, así como aquellas con múltiples anomalías. Las familias nucleares de las personas elegibles, así como cualquier parte de la

familia lejana fueron invitadas a participar. Se recogieron huellas labiales de más de 450 personas. Se utilizó el sistema de huellas dactilares sin tinta Fautor para obtener impresiones labiales. Los sujetos se frotaban los labios con tinta invisible no tóxica y luego presionaron sus bocas contra un papel para crear las huellas labiales, se obtuvo cuatro o más juegos de impresiones de cada sujeto, usando cantidades variadas de tinta y diferentes expresiones de boca, para visualizar mejor las impresiones, escanearon los datos en bruto en alta resolución y realizaron el contraste de las impresiones. Las frecuencias de las arrugas peribucales variaron ampliamente, dependiendo tanto de la definición del fenotipo como de la población. Bajo el estrecho fenotipo, el 14.8% de los sujetos estadounidenses con fisura de labio y/o paladar y el 13.2% de los miembros de su familia tenían arrugas peribucales, en comparación con sólo el 2.3% de los controles, las frecuencias de las arrugas bajo el fenotipo reducido no difieren significativamente entre individuos con fisura de labio y/o palatina y sus parientes sin la patología, cuando se empleó la definición amplia del estado de las arrugas peribucales, la frecuencia de las curvas del labio inferior aumentó considerablemente en cada población, a 22.4% en la muestra de EE. UU, 60% en Argentina, y 9.8% en Hungría. En la muestra de EE. UU. La frecuencia de las arrugas fue nuevamente elevada en familias con fisura de labio y/o paladar, aunque el aumento fue significativo sólo para los integrantes de la familia que no presentaban la fisura labial y/o palatina en comparación con los controles. Concluyeron que las arrugas peribucales en el labio inferior, están asociadas con fisura de labio y/o paladar no sindrómico.

En el año 2010, Mossey et al.(4) publicaron un estudio titulado “el fenotipo parental dentocraneofacial: una microforma de hendidura orofacial” con el propósito de sintetizar los datos para derivar un modelo de las características fenotípicas que ayudara en la identificación de morfogenes en la fisura labio y/o palatinas y hacer recomendaciones para la futura estrategia global para investigar el fenotipo craneofacial parental en hendidura orofacial, el estudio se realizó en la Universidad de Dundee, Escocia. Se realizó una revisión sistemática para identificar todos los posibles estudios de microformas de hendiduras orofaciales parentales utilizando las siguientes palabras claves: microformas, parientes, fisura labial, fisura palatina, craneofacial. Este estudio fue diseñado para identificar informes de investigaciones del fenotipo craneofacial parental, así como investigaciones de

microformas de hendidura parental orofacial, no se incluyeron en la investigación aquellos artículos que eran reporte de caso. La mayoría de los estudios refieren que los genes responsables de las desviaciones de la morfología craneofacial predisponen a las manifestaciones de hendiduras en la descendencia. Por tanto, es factible que las características craneofaciales permitan la identificación de un fenotipo que pueda utilizarse para identificar a los individuos que poseen el genotipo fisura de labio y/o paladar. Se llega a la conclusión de que el fenotipo craneofacial que poseen los padres cuyos niños tienen hendidura orofacial es distinto cuando se compara con el de la población no afectada y que el sub-fenotipado utilizando características como microformas debe emplearse para reducir la heterogeneidad y mejorar el poder de futuras investigaciones genéticas y también ayudar en el manejo clínico y el asesoramiento genético para las familias.

En el año 2014, Miller et al.(9) publicaron un estudio llamado “*Exploratory genotype-phenotype correlations of facial form and asymmetry in unaffected relatives of children with non-syndromic cleft lip and/or palate*”, el propósito de este estudio fue identificar características morfológicas faciales distintivas y la asimetría facial bilateral presentes en familiares aparentemente no afectadas de niños con hendidura labial y/o palatina no sindrómica y explorar el papel de los genes candidatos para la hendidura y para los patrones corporales izquierdo-derecho en esta malformación en el estado Iowa, Estados Unidos. La muestra del estudio consistió en 188 familiares no afectados de niños con hendidura labial y/o palatina no sindrómica y 194 individuos de control sin antecedentes familiares de hendiduras orales o cirugías faciales. La mayoría de la muestra eran de raza caucásica y en una minoría eran asiáticos, afroamericanos, nativos americanos u otros. Para maximizar el poder estadístico y capturar las características morfológicas comunes que compartían los familiares no afectados independientemente de su sexo o edad, el análisis principal combinó todos los casos organizándolos por edad y género y contabilizando agrupación familiar. También se exploró heterogeneidad por edad/género estratificando la muestra total en cuatro subgrupos por categoría de edad y género, los cuales fueron mujeres adultas, incluyendo madres de niños afectados y adultos controles femeninos; varones adultos, incluidos los padres de niños afectados y controles de varones adultos; hembras sub-adultas, incluidas hermanas de niños afectados y niñas control; hombres sub-adultos, incluidos hermanos de

niños afectados y niños controles, donde se demostró una variación de forma simétrica en el grupo caso, este mostró concavidad de perfil con retrusión de la cara superior, una nariz hacia arriba con un ángulo nasolabial obtuso, aumento de la altura facial inferior, labios más delgados y retrusivos y frentes ligeramente más protuberantes en comparación con los controles. Los resultados demostraron la presencia de características craneofaciales distintivas de la forma facial y asimetría en parientes aparentemente no afectados de individuos con fisura y/o paladar no sindrómico.

En el año 2014, Rosenfeld et al.(2), publicaron un estudio con el propósito de determinar si los rasgos faciales y de huellas dactilares de padres con niños que presentaban fisura labial y/o palatina fisura no sindrómica se encontraban asociadas con la aparición de la malformación en sus sucesores. Se seleccionó un grupo control que consistió en 50 padres de niños sanos sin antecedentes familiares de fisura labio palatina no sindrómica que acudían a la clínica de tratamiento temprano de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana. Para ser tomados en cuenta en el estudio, los familiares no podían ser portadores de prótesis ni haber realizados cirugías tanto a nivel oral como maxilofacial. Se descartó del grupo a los padres que tenían niños solo con hendidura palatina o con la patología asociada a la presencia de algún síndrome. Fue necesario tomar fotografías para este estudio, las cuales se tomaron en un fondo azul cuadrículado con las siguientes medidas: 10X 10 cm, la cámara utilizada fue marca Sony con un lente Carl Zeiss, a una distancia de 120 cm de la cuadrícula. Las fotos se realizaron con la cabeza derecha y paralela al piso, tanto de frente como de perfil, con los labios en reposo. Los resultados de este estudio arrojaron que existen rasgos fenotípicos distintos que deben tomarse en cuenta para el estudio del origen de la malformación, dentro de las cuales se encuentran, asimetría entre la longitud de las orejas derecha e izquierda, mayor asimetría en distancia nasion-ala nasal derecha e izquierda, aumento en el tercio medio facial, asimetría en la distancia lóbulo-mentón derecha e izquierda, disminución en el tercio inferior facial y se descartó la relación entre la asimetría de las huellas dactilares con la aparición o no de la fisura labio y/o palatina no sindrómica.

En el año 2015, Howe et al.(10) publicaron un estudio titulado “ *Spectrum of Dental Phenotypes in Nonsyndromic Orofacial Clefting*”, el propósito de este estudio fue

caracterizar la aparición de anomalías dentales relacionadas con hendiduras y evaluar si las familias con hendiduras tenían mayor riesgo de tales anomalías en comparación con la población general. Se incluyeron un total de 3.811 individuos, de los cuales 660 casos presentaban la hendidura, 1.922 parientes no afectados y 1.229 controles. Se identificaron anomalías dentales a partir de exámenes dentales y fotografías intraorales, el grupo caso tuvo tasas más altas de anomalías dentales en el arco maxilar que el grupo control para denticiones primarias y permanentes, pero no en la mandíbula. Las anomalías fueron más frecuentes en el labio y paladar hendido que en otros tipos de hendidura. Se observaron más anomalías en el lado lateral correspondiente a la hendidura del individuo afectado. La agenesia y los desplazamientos de los dientes fueron las anomalías dentales más comunes encontradas en casos probando tanto para dentición primaria como para la permanente. No se hallaron resultados significativos entre los padres y hermanos no afectados en comparación con el grupo control. Los hallazgos apoyan la necesidad de realizar un fenotipo dental integral en los estudios de las hendiduras orales. Aunque los resultados sugieren que gran parte de las familias afectadas pueden no portar mutaciones que predispongan a un riesgo adicional de anomalías dentales. En conclusión, los defectos de la hendidura son la consecuencia de una cascada de eventos, incluidos factores ambientales y / o genéticos, que dan lugar a diferentes tipos de hendiduras, además de una serie de microformas que afectan el complejo craneofacial y la dentición.

En el año 2019, Boyce et al.(11) , publicaron un estudio titulado “*speech phenotyping in unaffected family members of individuals with nonsyndromic cleft lip with or without palate*”, el cual sostiene que los fenotipos subclínicos de labio fisurado no sindrómico con o sin paladar hendido pueden identificarse a partir de parientes clínicamente "no afectados" y podrían estar asociados con mutaciones genéticas específicas relacionadas con la hendidura. Se ha planteado la hipótesis de que la insuficiencia velofaríngea puede ser un fenotipo subclínico de interés en esta población, pero esto no se ha explorado cuantitativamente con cohortes de control adecuadas, por lo tanto, la finalidad de este estudio de casos y controles fue comparar la insuficiencia velofaríngea en parientes que clínicamente no se encontraban afectados e individuos que presentaban la malformación y fueran no sindrómico. Los participantes seleccionados para el estudio debían ser padres que no estuvieran afectados con

un probando con fisura labio y/o palatina no sindrómica y un grupo control que no presentara la hendidura. Las principales medidas utilizadas fueron las medidas de percepción de insuficiencia velo faríngea las cuales abarcan: resonancia, emisión nasal y articulación, esto se evaluó utilizando el Great Ormond mientras que las medidas cuantitativas de dicha insuficiencia se obtuvieron con el Nasómetro II utilizando estímulos del habla estandarizados para adultos y niños. Los resultados arrojaron que tanto las medidas perceptivas como las instrumentales no mostraron diferencias significativas entre la insuficiencia en los familiares no afectados y el grupo de comparación que no mostraba la malformación y se llegó a la conclusión que la insuficiencia velo faríngea, medida a través del habla, no es un fenotipo subclínico significativo de la fisura labio y/o palatina no sindrómico. Por lo tanto, es posible que otras investigaciones genéticas familiares que exploren la deficiencia no arrojen resultados significativos, por lo tanto, se sugiere continuar con la exploración de los fenotipos subclínicos en cohortes más grandes ya que esto puede permitir a los investigadores comprender mejor la naturaleza de este complejo.

1.1.2 Antecedentes Nacionales

Se realizó la búsqueda de artículos y/o antecedentes a nivel nacional, pero, no se encontró ninguno relevante para el estudio.

1.1.3 Antecedentes Locales

En 2017, Pineda Villadiego (12) realizó un estudio titulado “Patrón de herencia del labio y/o paladar hendido no sindrómico en pacientes que asisten a la fundación niños que ríen, República Dominicana” con el objetivo de estudiar el patrón de herencia de los pacientes con dicha patología. Se seleccionaron 79 pacientes, hombres y mujeres con la patología a quienes se les fue caracterizada la malformación mediante sus características clínicas. Se excluyeron del estudio los pacientes con síndromes y los que tenían imposibilidad de caracterizar de manera precisa la malformación mediante registros clínicos. Los individuos afectados con fisura de labio y/o paladar no sindrómico que participaron en el estudio, fueron 58% hombres

y 42% mujeres; y la mayoría se encontraron en el grupo de edad entre cero a nueve años. Se elaboró una base de datos con los participantes con hendidura de labio y/o paladar no sindrómico atendidos en la Fundación “Niños que ríen”, República Dominicana. Se recolectaron los árboles genealógicos y se digitalizaron los datos. Se verificó la calidad de la digitación, todos los datos personales del paciente y tipos de malformación evidenciadas en cada árbol genealógico y en la historia clínica. Cuando fueron encontrados errores, la digitación fue repetida, para su posterior análisis estadístico. Se utilizó el programa GenoPro para la realización computarizada de los árboles genealógicos. Respecto a la distribución de las categorías generales de la malformación en la población estudiada, hubo un total de 48 pacientes con labio y paladar hendido (61%), de los cuales en su mayoría fueron hombres (65%). Respecto al paladar hendido el 23% presentó este fenotipo, afectando más a las mujeres. Del total de la muestra, 16% de los pacientes presentaron labio hendido con una distribución similar entre los sexos masculino y femenino. De la muestra total de este estudio (79 pacientes), el 77% presentó algún tipo de hendidura labial; El 64% de estos pacientes presentó una hendidura labial bilateral; de acuerdo con las unilaterales, la que mayor se presentó fue la hendidura izquierda (21%). Se observó heterogeneidad genética con respecto a la presencia de la malformación en la población, siendo la aparición de Novo la condición de herencia más frecuente, encontrando en menor proporción familias afectadas con herencia autosómica dominante y multifactorial. Debido a que no se observó la presencia de microformas en las diversas generaciones, existieron familias a las que no fue posible determinar un patrón de herencia preciso, teniendo en cuenta la posible presencia de expresividad variable; éstas fueron excluidas de los análisis. En la población estudiada se encontraron de manera más prevalente fenotipos severos: labio y paladar hendido completo, y, hendiduras bilaterales. Con respecto a la lateralidad de las hendiduras labiales, el lado más afectado fue el izquierdo. No se observaron relaciones de consanguinidad asociadas a la patología.

Relacionado al estudio anterior en 2018, Joaquín y Ramírez (13) realizaron una investigación titulada “Patrón de herencia relacionado a factores sociales y biológicos en pacientes con labio y/o paladar hendido no sindrómico de la Fundación niños que ríen, República Dominicana” con el objetivo de analizar factores sociales y biológicos asociados a patrones

de herencia de los pacientes con la patología. La muestra estaba conformada por 79 participantes, de los cuales 65 se les asignó un diagnóstico, ya que, en los demás casos, que fueron 14 hubo ambigüedad para poder descifrar el patrón de herencia. A estos participantes o probandos se les elaboró árbol genealógico según la información suministrada por el entrevistado, teniendo en cuenta la nomenclatura recomendada por Bennett, se recolectaron los datos mediante un llenado de ficha y diagnóstico de la patología de cada participante del estudio y por último se digitalizaron los árboles genealógicos y se interpretaron los patrones de herencia. Se excluyeron del estudio los pacientes con síndromes y los que tenían imposibilidad de caracterizar de manera precisa la mal formación mediante registros clínicos o fotográficos en los pacientes. Los datos fueron ingresados en una plantilla de Excel 2010, luego fueron pasados al paquete estadístico SPSS versión 22. A las variables estudiadas se les hizo la estadística descriptiva. Para medir asociación estadística de las variables, se realizó la prueba X^2 de Pearson. Se trabajó con un $p \leq 0,05$ para averiguar si existía relación en las variables que se analizaron. Los resultados de este estudio en los que se refiere al tipo de hendidura se visualiza mayor predominio de las combinadas (labio/paladar) con un 60.8%, seguidas del sólo paladar con 22.8% y en menor proporción hendiduras que solo comprendían labio (16,5%). En relación de los 79 patrones reportados, la clasificación Novo obtuvo mayor prevalencia con un 67.1%, y solo muy pocos casos de Autosómico Dominante (10.1%) y Multifactorial (5.1%) y 17.17 % sin clasificación (ambiguos). De los 65 con clasificación. El patrón Novo se presenta en mayor proporción (81.5%), mayor en hombres que en mujeres. Los otros dos patrones de herencia, se comportan de manera similar en mujeres y hombres. Se observó que la provincia con mayor número de casos están Santiago de los Caballeros con 33.8 %, Espailat con 16.9 % y La Vega con 15.4 %. En menor proporción, pero cercanas a esta zona territorial, están las provincias Puerto Plata, Duarte y Valverde. Dentro de los factores sociales el consumo de alcohol el referido en mayor proporción (15.4 %) de los evaluados y el consumo de tabaco con un 6.2%, para ambos no se demostró asociación estadística entre estos y el patrón de herencia. En cuanto a los factores biológicos solo el 3.1 % de la población, refirió haberse expuesto a radiaciones y esos se encontraron en el patrón de herencia Novo. En relación al consumo de ácido fólico durante el embarazo el 56.9 % refirieron haberlo consumido. Para ambos no se demostró asociación estadística entre estos y el patrón de herencia.

En 2018, De León et al.(14), realizaron un estudio titulado “Diagnóstico clínico-radiográfico de malformaciones dentarias en niños de 6 a 12 años de edad con hendidura de labio y/o paladar, no sindrómico de la Fundación Niños que Ríen, Moca, República Dominicana” con el propósito de establecer la prevalencia de anomalías dentales según variación de forma, tamaño, posición, número y estructura en niños con fisura labial y/o palatina. Se evaluaron 115 pacientes de los cuales fueron seleccionados 27 pacientes que estaban en el rango de edad establecido, que tenían una dentición mixta y/o malformación dentaria cuando se realizó el examen clínico. No fueron seleccionados para el estudio aquellos pacientes que presentaban síndromes o cualquier condición sistémica relacionada con la patología, así mismo, los que presentaron precedentes de consumo de medicamentos durante el embarazo que se encuentran asociadas a anomalías dentales. En este estudio se realizó un llenado de ficha a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, una evaluación clínica en la cual se utilizó instrumental básico odontológico donde se evaluó la presencia de las alteraciones anteriormente dichas. Se realizaron fotos intraorales y extraorales y se examinaron radiográficamente a través de radiografías panorámicas. Los datos fueron pasados a Excel 2010 para realizar el análisis. Se clasificó la malformación en fisuras labiales, palatina y fisura labiales y palatinas. Siendo la categoría de hendidura labial y palatina la que se presentó en mayor porcentaje, seguida de las hendiduras labiales y palatinas respectivamente. Los pacientes de sexo masculino fueron los más afectados por la hendidura de labio y paladar en comparación con las del sexo femenino. La malformación se encontró con mayor frecuencia en el rango de edad de 8 a 10 años. También se relacionó el tipo de hendidura con las malformaciones dentarias estudiadas, donde los resultados indicaron que los diastemas y el apiñamiento son los más comunes en el caso de las fisuras labiales y la agenesia y los dientes supernumerarios son los más comunes en la fisura labial y palatina. Con el examen radiográfico se observó mayor frecuencia de giroversiones y agenesias dentales con un (69.23%) para los pacientes con hendidura de labio y paladar.

1.2 Planteamiento del problema

La etiología de la fisura de labio y paladar no sindrómico se define como poligénica y multifactorial, la contribución genética puede proceder de la madre, el padre o de ambos y expresarse o manifestarse en ellos como características fenotípicas faciales distintas o variantes anatómicas (2). Estas características son una evidencia de que hay factores genéticos asociados (8).

Las hendiduras de labio y/o paladar se pueden definir como alteraciones congénitas originadas por defectos primarios en la unión de los procesos craneofaciales que conforman el paladar primario y el paladar secundario (15). Sharma y Kharbanda (16), definen microformas como la consecuencia de la expresión mínima de los genes de la hendidura orofacial, que producen una alteración subyacente en varios tejidos. En la literatura dentro de las microformas relacionadas con la hendidura de labio y/o paladar no sindrómica se destacan el torus palatino, úvula bífida, agenesia de dientes incisivos laterales, dientes supernumerarios, labio fisurado microformado, bóveda palatina profunda, dientes laterales cónicos, arco maxilar en forma de V, paladar hendido submucoso y asimetría nasal (5,17). La identificación de las microformas de hendidura orofacial se debe dirigir principalmente a la búsqueda de un fenotipo distintivo, cuyas características claramente son identificables en individuos con diferentes tipos de hendidura orofacial y sus familias (4), asimismo, relacionar el número y las microformas existentes con el patrón de herencia de las familias estudiadas (12,13), tomando como ejemplo la metodología utilizada en el estudio realizado en el año 2018 por Ramírez y Joaquín (13), donde se relacionó el tipo de hendidura con el patrón de herencia. Dixon et al. (18), en el año 2011 sustentan que “El conocimiento de fenotipos faciales significativos puede fortalecer los estudios familiares y además contribuir a identificar aquellos con riesgo elevado de producir descendencia con la malformación de carácter no sindrómico”.

Por lo descrito anteriormente, es de interés caracterizar las microformas presentes en dichas familias y relacionarlas con el diagnóstico de los pacientes afectados, asimismo, mediante un árbol genealógico determinar el grado de consanguinidad de los familiares con los afectados y relacionarlos con el tipo y número de microformas encontradas. En República Dominicana y en esta misma población de estudio se han realizado estudios de patrones de herencia, pero

hasta ahora no se han estudiado microformas, por lo cual se hace necesario su observación en las familias que acuden a la Fundación niños que ríen, situada en República Dominicana, en la ciudad de Moca.

En relación a lo antes expuesto surgen las siguientes interrogantes:

¿Cuáles son las microformas extraorales frecuentes en la población evaluada?

¿Cuáles son las microformas intraorales frecuentes en la población evaluada?

¿Está relacionado el género de los evaluados con la aparición de microformas?

¿El tipo de hendidura del probando podría estar relacionada con microformas presentes en sus familiares?

¿El grado de consanguinidad de los parientes de los afectados está relacionado con las microformas?

1.3 Justificación

Según la Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea, el labio fisurado se define “como un trastorno del desarrollo caracterizado por un defecto en forma de cuña que es consecuencia de una ausencia de fusión de las dos partes del labio en una sola estructura” y el paladar fisurado “como un defecto del desarrollo del paladar caracterizado por la ausencia de fusión completa de las dos crestas palatinas, produciéndose una comunicación con la cavidad nasal”. Esta patología es la que se presenta con mayor frecuencia en niños recién nacidos (15) y ha sido estudiada en todo el mundo. En esta investigación son de principal interés los estudios que se centran en la hendidura de labio y/o paladar no sindrómico, específicamente aquellos estudios que relacionan la aparición de la malformación en familias con microformas presentes en los familiares no afectados (10).

Identificar dichas microformas podría eventualmente resultar útil en la clínica al ayudar a estimar el riesgo para cada miembro de la familia en función de su fenotipo facial y su historia familiar. Estudiar la morfología craneofacial de padres que tienen hijos con hendiduras orofaciales podría proporcionar una herramienta eficaz para comprender la predisposición a

las hendiduras y, por lo tanto, podría brindar una contribución significativa en actividades preventivas (5).

Debido a la gran cantidad de niños que acuden a la Fundación niños que ríen diagnosticados con hendidura de labio y/o paladar no sindrómico y al hecho de que no se ha realizado ningún estudio en el país que relacione los términos mencionados anteriormente, referente a microformas y a la hendidura labial y/o palatina, es necesario realizar un estudio similar a los plasmados en la literatura para así poder desarrollar la relación existente entre las características fenotípicas presentes en las familias con integrantes afectados con la malformación en población dominicana, además establecer si el grado de consanguinidad de los parientes está relacionado con el tipo y el número de microformas.

La importancia de este estudio radica en aportar datos acerca de las características de estas familias afectadas y así con la ayuda tanto de la literatura como de este y futuros estudios llegar a determinar un fenotipo específico para las familias afectadas por la hendidura de labio y/o paladar no sindrómico y así no se tengan pruebas genéticas en esta investigación con esta se podría conducir a la teoría, como lo sugiere Mossey et al. (4), de que al estudiar las microformas se podría identificar un fenotipo que pueda utilizarse para asociarlo con el genotipo de labio y/o paladar hendido, es decir, que se puede creer que es un factor genético asociado a la malformación.

Este estudio pertenece a la línea de investigación de la escuela de odontología de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, los datos obtenidos de esta investigación referentes a las familias con patrón dominante se relacionarán con resultados genéticos del proyecto “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido no sindrómico con patrón de herencia dominante” Fondocyt Código 2018-19-2A5-236; además va a plasmar los hallazgos encontrados y servirá como guía para futuros estudios más especializados acerca de estas microformas, que puedan aportar información sobre el riesgo que puedan tener generaciones posteriores de nacer con la malformación.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Caracterizar microformas asociadas con labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias con miembros afectados por hendiduras orofaciales que asisten a la Fundación niños que ríen, República Dominicana.

1.4.2 Objetivos específicos

1.4.2.1 Identificar las microformas extraorales en los familiares evaluados.

1.4.2.2 Identificar las microformas intraorales en los familiares evaluados.

1.4.2.3 Relacionar las microformas encontradas según el sexo de los familiares evaluados.

1.4.2.4 Relacionar el tipo de hendidura del familiar afectado con las microformas encontradas en los familiares evaluados.

1.4.2.5 Relacionar las microformas encontradas en los familiares de acuerdo al grado de consanguinidad con el probando.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

En este apartado del estudio se redactará la literatura sobre la hendidura de labio y/o paladar, donde se abarca desde la formación en la etapa embrionaria hasta terminar, describiendo así las diferentes clasificaciones de esta malformación. A su vez se desarrollará la microformas, donde se describen y se clasifican además se mencionará la información recolectada sobre los patrones de herencia.

2.1 Formación de la cara

La morfogénesis de la cara comienza en la formación de los cuatros primordios conocidos también como procesos fáciles o prominencias, estos son la prominencia frontonasal y sus tres estructuras pares, la estructura impar, los mandibulares y maxilares y por último las prominencias nasales. De manera que dichas prominencias se constituyen por mesodermo y en gran parte por mesénquima de la cresta nasal y en su parte exterior se encuentran recubiertas por ectodermo. Hay que destacar que la cara en su morfogénesis muestra cambios que la caracterizan a cada semana, desde que se empiezan a observar las prominencias en la cuarta semana, hasta la octava semana donde acaba la embriogénesis (19,20).

2.2 Cuarta semana

En la cuarta semana las prominencias faciales aparecen y delimitan una cavidad extensa y con poca profundidad que se conoce como estomodeo o boca primitiva, donde su fondo contiene la membrana bucofaríngea y la misma al final de la cuarta semana se rompe. Por otro lado, el proceso frontonasal es una masa formada por tejido mesenquimático proveniente del mesodermo, el cual se sitúa de forma ventral al prosencéfalo, por lo tanto, se encuentra craneal al estomodeo el cual se encuentra en su límite superior. Igualmente, los primeros dos arcos faríngeos están subdividido de tal forma que en su parte dorsal se forman los procesos maxilares y estos limitan de forma lateral a la boca primitiva, sin embargo, los procesos mandibulares la forman las regiones caudales donde se fusionan en la línea media (21–23).

Cuando se finaliza la cuarta semana aparecen dos engrosamientos de ectodermo en la prominencia frontonasal que se conocen como placas nasales, lo que dará lugar a la formación del epitelio respiratorio de la mucosa nasal. Dichas placas se pueden observar en la prominencia frontonasal específicamente en su región caudal que se sitúan a ambos lados de la línea central. No obstante, en algunas zonas de la cabeza pueden encontrarse engrosamientos similares como las placas ópticas que son las del cristalino y se localizan en la parte lateral. Igualmente, en la región dorsal a ambos lados del mielencéfalo se forman las placas ópticas, las cuales son un par de engrosamientos ectodérmicos que dan origen al primordio del oído interno (23).

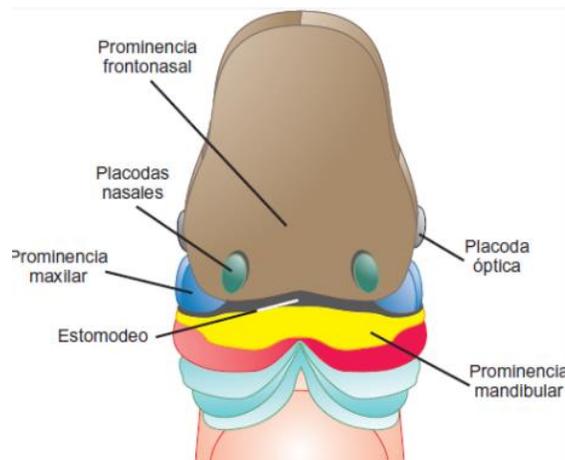


Figura. 1. Prominencias faciales de un embrión en la cuarta semana (23).

2.2.1 Quinta semana

Durante esta semana la mesénquima que se sitúa en los rebordes de las placas nasales forma unas prominencias, las cuales son los procesos nasales que rodean dichas placas, estas estructuras tienen la forma de una herradura y su rama interna es conocida como prominencia nasal medial y la rama externa es conocida como la prominencia nasal lateral (24).

Al crecer dichos procesos limitan la fosita nasal donde en el fondo están las placas nasales, estas se vuelven más finas y conforman la membrana buconasal, a su vez de forma posterior

esta membrana se degenera provocando la comunicación de la cavidad con la nasofaringe (23–25).

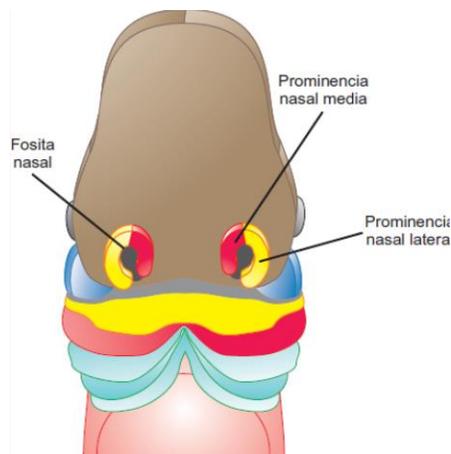


Figura. 2. Esquema de un embrión durante la quinta semana, donde aparecen las prominencias nasales (23).

2.3 Formación de la cavidad bucal

La cavidad oral se conforma por distintos órganos como son los músculos masticadores, las glándulas salivales y los complejos articulares temporomandibulares donde todos forman el sistema estomatognático. Por lo tanto, la boca o cavidad oral es de tipo virtual donde es ocupada casi totalmente por la lengua u órgano lingual, está limitada arriba con la bóveda palatina, abajo con el piso de la boca y la lengua, de forma lateral con los carrillos o mejillas y por el istmo de las fauces en su parte posterior (26,27).

2.3.1 Formación del paladar

El paladar se divide en paladar blando y el duro. El paladar duro conocido también como la bóveda palatina es un segmento óseo y se encuentra anterior al paladar blando. El paladar blando conocido también como velo del paladar es un septo de musculo membranoso, contráctil y móvil prolongado hacia abajo y atrás del paladar duro, este divide la orofaringe del cavum interviniendo así con la deglución y la fonación (23,27,28).

El paladar blando se genera por el primer, segundo y tercer arco braquial, en las siguientes etapas (23):

- Paladar primario y labio superior por delante del agujero palatino anterior están formados desde la cuarta semana. El paladar posterior o secundario se forma más tarde en la etapa final de la séptima semana, este surge por el desarrollo de dos láminas o crestas palatinas horizontales, que derivan de la pared interna de los mamelones del maxilar superior. Dichas crestas crecen de forma caudal y vertical y se separan al inicio por el gran desarrollo de la lengua. Luego de que crece se vuelven horizontal y se produce la unión de las dos crestas. En la octava semana la parte caudal del proceso nasoseptal se conecta con el paladar secundario.
- Las dos láminas que forman el paladar posterior proceden del mesodermo y están recubiertas por endodermo. A su vez la mesénquima que proviene del primer arco da origen al músculo periestafilino externo, en el segundo arco se origina el músculo glosio-estafilino y el palato-estafilino y por último el tercer arco da lugar al músculo faringo-estafilino. De manera que ambos paladares tanto primario como secundario terminan uniéndose, las anomalías en el proceso de crecimiento provienen de un defecto de unión de las dos láminas en la línea media, esto da lugar a un grupo de malformaciones que van desde una úvula bífida hasta una hendidura en el paladar.

2.3.2 Formación de la lengua

Esta inicia su formación junto con el paladar esto es en la cuarta semana, en la cara endodérmica del primer arco braquial aparecen un par mamelones o protuberancias linguales de forma lateral y también una eminencia medial o tubérculo impar que nace del reborde inferior del primer arco branquial (23).

Cabe destacar que las protuberancias laterales se fusionan con la prominencia medial y dan lugar a los dos tercios anteriores del cuerpo de la lengua conocida también como lengua

móvil. De manera que esta unión algunas veces deja una huella romboidal en la mucosa de la lengua (20).

La función de la lengua por delante de la V lingual es masticatoria y esta se da por el tubérculo mesobranquial medio e impar mirando a los primeros arcos y a los tubérculos laterales que se sitúan en el extremo ventral, ubicado en la mandíbula a cada lado. Por consiguiente, la lengua móvil se origina en el ectodérmico y endodérmico. Las dos porciones anteriores de la lengua se separan de la porción anterior por el surco terminal conocido también como la V lingual (26,29).

La porción fija o posterior es endoblástica y se origina en el tejido que está formado por la unión medial del segundo, tercero y parte del cuarto arco faríngeo (29). Por otra parte, el bosquejo de la glándula tiroides se produce en la zona caudal del tubérculo impar, a través de una invaginación endodérmica donde emigra por delante y hacia abajo de la concavidad intestinal. De manera que donde se desarrolla el repliegue hacia dentro en la lengua se denomina foramen caecum. La inervación sensitiva de la lengua proviene por el glossofaríngeo, los músculos de la lengua son inervados por el hipogloso, mientras que la epiglotis y la porción posterior de la lengua se inervan por el nervio laríngeo superior (20,23). La lengua en todo su desarrollo el tamaño de la lengua guarda relación con su perímetro craneal y esta dobla su anchura y longitud desde el nacimiento hasta la adolescencia (29,30).

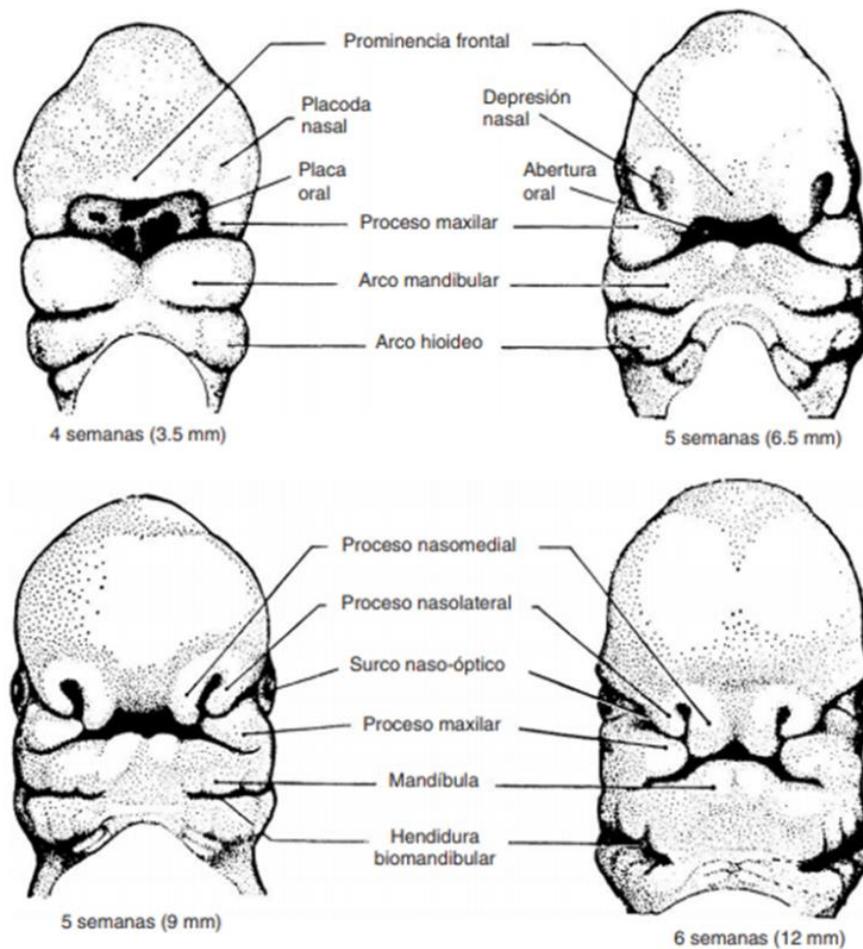


Figura. 3. Desarrollo embriológico de la cara y cavidad oral (28)

2.3.3 Embriología de los órganos dentarios

Los dientes están divididos en cuatro cuadrantes donde cada uno de estos está compuesto por cinco dientes deciduos y posteriormente de ocho dientes permanentes, de forma histológica el desarrollo embriológico de los órganos dentales está dividido de la siguiente manera (28):

-Etapa de botón, yema o brote, al inicio de la sexta semana de gestación se produce un aumento de grosor de la capa epitelial debido al rápido aumento de la cantidad de algunas células de la capa basal, esto es conocido como la lámina dental y es el primordio del órgano

del esmalte. Después en cada maxilar se presentan pequeños aumentos de grosor redondos dentro de la lámina dental, que serán los futuros gérmenes dentales (20,31).

-Etapa de sombrero o casquete, luego de la etapa de yema la división rítmica de las células da lugar a un aumento desigual de parte del epitelio, la parte profunda del botón se comienza a invaginar y esto hace que varias capas se hagan evidentes (28).

Dichas capas son el epitelio dental interno y a nivel de la concavidad está formado por células epiteliales altas, luego está el epitelio externo que esta sobre la superficie exterior y es la capa de células epiteliales cortas. Por otra parte, en el medio se separan las células por el incremento del líquido intercelular mucoide el cual tiene un alto contenido de glucógeno, por lo tanto, dichas células son conocidas también como retículo estrellado. Hay que destacar que el crecimiento epitelial se fija a la lámina dental por una zona del epitelio que sigue desarrollándose hacia el tejido conectivo (14,20,23).

Por otra parte, ya en la octava semana se puede ver el primer esbozo de la papila dental, esto ocasionado por la condensación del tejido conjuntivo bajo el epitelio dental interno, donde luego es convertido en la pulpa dental. Por tanto, al principio las células de la papila dental son redondeadas, grandes y poliédricas conteniendo un citoplasma pálido y un núcleo grande, a su vez al mismo tiempo se condensa la mesénquima que rodea de forma exterior el diente en desarrollo por lo que este se vuelve más fibroso, y es un tejido conocido como saco dental donde sus células forman los tejidos del periodonto como son el cemento, hueso alveolar y el ligamento periodontal (14,27,28).

-Etapa de campana, en esta etapa se profundiza la invaginación y aparecen una serie de interacciones entre las células mesenquimatosas y epiteliales que dan origen a la diferenciación de las células del epitelio dental interno en células columnares altas conocidas también como los ameloblastos. Entonces el intercambio entre el epitelio y la mesénquima ocurre mediante la membrana basal, donde los ameloblastos ayudan a formar el esmalte (27,31).

Igualmente, las células de la papila dental conocida como odontoblastos y que están ubicadas debajo de los ameloblastos, estas elaborarán la dentina. A su vez luego empiezan a salir junto al epitelio dental interno unas capas de células conocidas también como capas de estrato intermedio (20,27,31).

La formación de la raíz inicia cuando finaliza la etapa de formación del esmalte de la corona. Por lo tanto, en la zona de reflexión de los epitelios adamantinos tanto interno como externo y que no tiene esmalte, se forma el muñón epitelial de la raíz, donde este penetra profundamente y forma el esbozo de la raíz dental futura, dejando mediante, uno, dos o tres conductos a las raíces de los dientes (27,31).

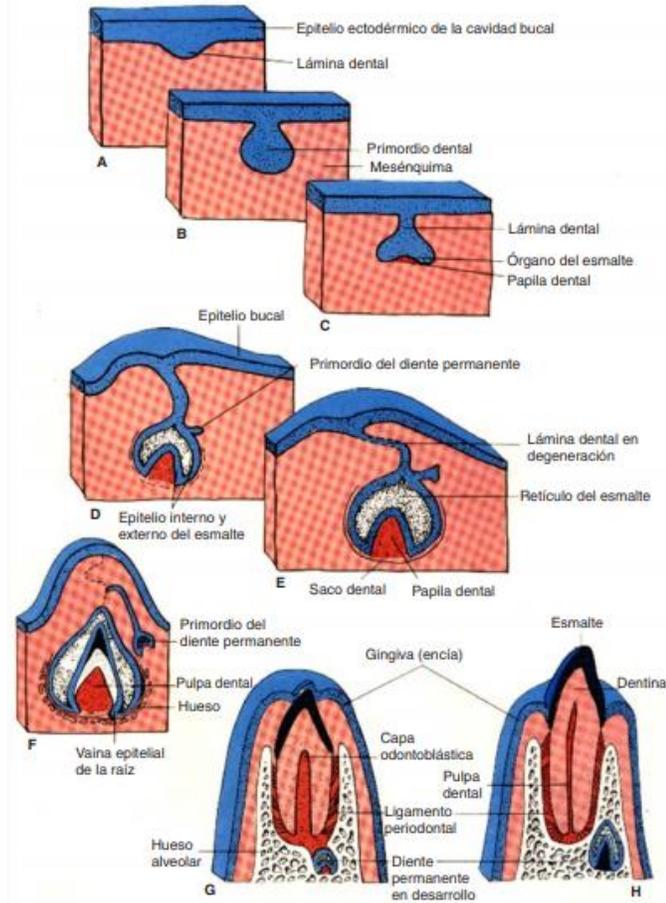


Figura. 4. Formación de los órganos dentarios (28)

2.4 Hendidura de labio y/o paladar

Las hendiduras labio palatinas son alteraciones congénitas que se producen en la zona maxilofacial ocasionando una falta de unión en los planos cutáneos, óseo y muscular en el labio superior, pre-maxila, fosas nasales y apófisis horizontal del maxilar. En su causa intervienen varios factores como son los genéticos y ambientales además de la exposición a químicos, radiación, hipoxia materna, fármacos, obstrucciones físicas, influencia genética y deficiencias nutricionales (32).

La hendidura del paladar y/o labio se caracteriza por presentar hendiduras en el labio y paladar, debido a que no se produce la unión de los procesos nasales maxilares, mediales y palatinos ocurridos durante la cuarta y doceava semana de gestación, ocasionado por el insuficiente desarrollo de uno o más de estas estructuras o de la falla en la desintegración de la parte epitelial en las zonas de contacto entre estos procesos (33).

Este defecto puede tener distintas formas como un surco pequeño en el labio superior conocida como cicatriz de Keith, o también una úvula bífida hasta la falta completa de unión de las estructuras del labio, reborde alveolar y paladar. A la vez la extensión y localización anatómica de la hendidura pueden establecer el protocolo del tratamiento, el tiempo y su pronóstico (34).

Hay que destacar que las hendiduras orales pueden afectar el habla, alimentación, crecimiento y el desarrollo craneofacial. Del mismo modo también tienen importantes implicaciones para la salud bucal, donde los niños que nacen con hendiduras pueden faltarles piezas dentales o tener adicionales, de forma común tiene mal oclusión, posee un alto riesgo de caries y de enfermedades periodontales (33).

Los niños que nacen con labio leporino y paladar hendido deben tener una atención especializada desde su nacimiento hasta la adolescencia, además de tener la evaluación de

medios quirúrgicos, profesionales dentales que abarcan protesista, cirujano oral y dentista pediátrico (32).

2.4.1 Factores de riesgo

Se describen en la literatura muchos factores que pueden aumentar la probabilidad de que un niño tenga labio leporino y paladar hendido, dentro de estos se encuentran los siguientes (35):

- Antecedentes familiares, los progenitores con antecedentes de labio leporino tienen un mayor riesgo de que sus hijos tengan dicho trastorno.
- Exposición a determinantes sustancias durante la gestación, esta malformación puede ser más probable que ocurra en las mujeres que toman alcohol, fuman tabaco y que toman ciertos fármacos.
- Diabetes y obesidad, en algunos casos las mujeres con diabetes y obesidad corren un riesgo muy alto de que su descendencia tenga la hendidura de labio con o sin fisura palatina.

En relación con los factores ambientales se encuentran el alcohol, el cigarrillo, el consumo de fármacos y algunas sustancias usadas para fumigar como es el glifosfato. Igualmente se considera que este pesticida es nocivo para el organismo por su alta toxicidad sobre las células placentarias, además de que actúa como un disruptor endocrino en la actividad de la aromatasa alterando la estructura del ADN (35).

Los efectos de los medicamentos en la gestación pueden variar ya que dependerán del momento del embarazo en el que se consuma, ya que en la organogénesis los medicamentos se consideran teratogénicos ya que producen malformaciones congénitas y abortos (35–37).

2.4.2 Epidemiología

La prevalencia de las malformaciones congénita ocasiona un alto impacto en la salud pública ya que dicho problema repercute en la persona, la sociedad y la familia. De manera que la incidencia de uno por cada setecientos en la raza amarilla, en los caucásicos está uno por cada mil y en los de raza negra está uno por cada dos mil quinientos.

En Latinoamérica, Bolivia es el país que tiene la mayor incidencia de hendidura de labio y/o paladar con una prevalencia de 2.09 por cada mil nacidos con vida (3).

Epidemiológicamente las fisuras bucales y faciales son las malformaciones de nacimiento que aparecen con más frecuencia, teniendo una incidencia global entre mil quinientos y mil setecientos nacidos. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia de las fisuras faciales es de 1.5 en mil al cuadrado, y esto puede variar dependiendo de la etnia, áreas geográficas y género (38).

El labio con o sin afectación palatina es la presentación más frecuente de la malformación, teniendo un 21% de fisura labial aislada, el 33% de hendidura palatina aislada, un 46% de ambas malformaciones congénitas a la vez y el lado en el que se presenta con mayor frecuencia la fisura labial es el izquierdo (14).

2.4.3 Clasificación

En la literatura se presenta la clasificación anatomoclínica para las hendiduras labio palatinas descritas por Davis y Richie en el año 1992 (14,39,40):

Hendiduras pre-alveolares:

- Unilateral.
- Mediana.
- Bilateral.

Hendiduras post-alveolares:

- Paladar blando.
- Paladar duro y blando, reborde alveolar intacto.
- Hendidura submucosa del paladar.

Hendiduras alveolares:

- Unilateral.
- Bilateral (hendiduras de labio, paladar, alvéolo con paladar intacto).

Hay que destacar que posteriormente Krenahan y Stark en el año 1958 propusieron una clasificación embriogénica que se basa en el desarrollo del paladar primario y secundario en el embrión, y es la siguiente:

Hendiduras del paladar primario y secundario (14,39,40):

- Unilateral (total y sub-total).
- Mediana (total, sub-total).
- Bilateral (total, sub-total).

Hendiduras del paladar secundario (14,38,39):

- Total.
- Sub-mucoso.
- Sub-total.

Por otra parte, en algunos servicios de cirugía maxilofacial pediátrica utilizan la siguiente clasificación (14,39,40):

- Clase uno: Hendidura del paladar primario (incluye labio y/o pre maxilar).
- Clase dos: Hendidura del paladar secundario.
- Clase tres: Hendiduras del paladar tanto primario como secundario.

Existen otras clasificaciones anatómico-clínica de Víctor Veau, también la de la Asociación Americana de Labio y Paladar Hendido, dicha clasificación guarda un gran parecido con las mencionadas anteriormente, y se describe a continuación (41):

- simple del velo, esta puede afectar a los tejidos blandos del velo del paladar y puede ser total o parcial, cuando existe una úvula bífida se debe buscar una eventual división submucosa como es el aspecto translúcido de la línea mediana del velo y el azulado.
- División de la bóveda palatina y el velo, esta se puede prolongar cuando es total hasta el canal palatino anterior.
- División del velo y la bóveda palatina que se asocia a una hendidura de labio alveolar de un solo lado, en este caso la fisura afecta al labio y a los procesos alveolares que atraviesa en la zona incisivo lateral donde se unen el macizo mediano y el brote maxilar. Por tanto, ese diente está ausente o en su defecto se desdobra. Además, el paladar se puede dividir en una gran fracción que puede abarcar la zona incisiva y la mitad del paladar duro, también el vómer puede ser parcial o unirse al gran fragmento.
- División del velo y la bóveda palatina que se asocia a la hendidura del labio alveolar total de ambos lados, aquí el bulbo mediano el cual contiene los incisivos se encuentra aislado del paladar secundario, donde se desplaza hacia adelante por la falta de una unión labial y del desarrollo del septo nasal.

2.5 Microformas relacionadas a hendidura de labio y/o paladar no sindrómico

Kharbanda y Sharma (16), indican que las microformas son el resultado de la expresividad variable genética de la hendidura orofacial, donde ocurre una alteración subyacente en distintos tejidos. Por tanto, en las microformas que se relacionan con la fisura de labio y/o paladar no sindrómico destaca la úvula bífida, torus palatino, agenesia de los dientes incisivos laterales, labio fisurado microformado, bóveda palatina profunda, paladar hendido submucoso entre otros.

2.5.1 Microformas intraorales

2.5.1.1 Torus palatino

En el año 1983 los torus se definen como protuberancias o exostosis localizadas en la zona bucal y en el año 1994 se indicó que estas protuberancias son excrecencias no neoplásicas y se pueden localizar tanto en la mandíbula como en el maxilar superior en los maxilares, los cuales provienen del mismo hueso de las estructuras óseas ya mencionadas (42).

Los torus y exostosis usualmente hacen su aparición en el sexo femenino específicamente en la tercera década de la vida, estos se clasifican según el número, localización y tamaño. De manera que los pequeños no poseen más de 3 mm, mientras que los medianos pueden medir de 3 a 5 mm, no obstante, los grandes alcanzan tamaños mayores a 5 mm (43).

Los torus palatinos son una protuberancia ósea que crece lentamente cuya base es plana, pueden verse en la parte media del paladar duro, elevándose en los bordes de la apófisis palatina y compromete los dos lados de la sutura palatina (44).

Cuando se trata de los torus en la mandíbula aparecen en la parte lingual, a nivel de los premolares. También pueden aparecer como exostosis múltiples situándose en la superficie bucal del maxilar y de la mandíbula por debajo del pliegue mucobucal en la zona de los molares (43).

Según su forma estos se pueden clasificar en cuatro grupos que son los planos presentados como una simétrica y ligera convexidad con base amplia, los fusiformes que son marcados y con un surco en la línea media, los nodulares que tienen varias excrecencias con base individual y los lobulares que poseen una base extensa y común para los distintos lóbulos (44).

2.5.1.1.1 Características clínicas

Las excrescencias óseas palatinas se pueden presentar como un crecimiento al exterior que se ubica en la línea media del paladar, además pueden tomar distintas formas como son fusiformes, planos, nodular o lobular (45).

Su mucosa está intacta, aunque pueden existir casos que la misma puede estar pálida, si la misma se traumatiza se puede ulcerar con facilidad y tarde mucho en cicatrizar. En cuanto al tamaño de los torus estos oscilan desde lo que se palpan hasta los que ocupan todo el paladar y que pueden interferir con la fonación (46).

Se ubica en distintos lugares, pero de manera frecuente, está en la parte central de la línea media, aunque se ubican también en la zona anterior o en la parte posterior del paladar, en ciertos casos puede tomar toda la línea media hasta las fosas palatinas anteriores hasta que termina el paladar duro es de crecimiento lento y puede aparecer en la tercera década de la vida y luego se produce una estabilización (47).

En cuanto a los torus en las mandíbulas no son más que una protuberancia que se observa en la superficie lingual de esta, donde se presentan por encima de la línea milohioidea opuesta a los premolares, y sufriendo una elevación de la línea oblicua interna. Hay que destacar que algunas veces se puede extender hacia distal del tercer molar y hasta la parte mesial del incisivo lateral (48).

Se puede presentar en distintos tamaños y formas donde algunos casos se observan la mucosa que los recibe de un color pálido o blanquecino, y se dividen en protuberancias múltiples o individuales (42).

2.5.1.1.2 Diagnóstico

Cuando se realiza un diagnóstico, es necesario que sea veraz y certero, para lograr este objetivo se utiliza el examen clínico donde se realiza la palpación de la mucosa, prueba de vitalidad a los dientes involucrados, estudios histopatológicos y estudios radiográficos (49).

2.5.1.2 Anomalías dentarias

Estas son un conjunto de alteraciones de forma ubicadas en el órgano dentario, pueden aparecer durante el proceso de desarrollo de los mismos y pueden presentar implicaciones genéticas y moleculares. Estas anomalías también se presentan debido a factores traumáticos, microbiológicos y medioambientales (50).

2.5.1.2.1 Agenesia dental

Es la ausencia de uno o varios gérmenes órganos dentarios, puede presentarse en la dentición permanente y en la temporal, siendo la permanente la que tiene un mayor efecto. Por tanto esa anomalía se considera la malformación craneofacial más frecuente, la cual afecta al veinte por ciento de la población mundial, asociándose directamente con otros trastornos genéticos o también en algunos casos puede ocurrir sin ningún componente genético (51,52).

2.5.1.2.1.1 Etiología

Las causas de la agenesia dental pueden ser de origen evolutivo, patológico, ambiental y genético. De forma general puede asociarse a las mutaciones del gen PAX9, MSX1 y algunos síndromes destacándose la displasia ectodérmica (53). Por lo tanto de manera general puede ser genética y rara vez se origina por factores ambientales como son traumas, infecciones y exposición a sustancias químicas (54).

Hay que destacar que el desarrollo dental puede ser anómalo por distintos factores externos donde el proceso de formación es sensible, como es la radiación, quimioterapia o la utilización de células madre; afectando diferentes gérmenes tomando en cuenta a la edad que se dispense, aunque también se puede asociar esta anomalía a la exposición de contaminantes que contengan dioxina (54).

2.5.1.2.2 Prevalencia e incidencia

La prevalencia puede ser variable dependiendo del tipo de dentición y la población que se estudie. La agenesia se presenta con menor frecuencia en los caucásicos y aumenta en la asiática. La mayor incidencia se encuentra en Europa seguido del continente asiático y americano respectivamente (55,56).

En la dentición permanente de manera general en la población esta incide del 1.6% al 9.6% excluyendo los terceros molares; cuando se trata de la dentición temporal esta es menor y varía entre 0.5% a 0.9% (52,57). Hay que destacar que en el incisivo lateral superior puede afectar al dos por ciento de la población, donde las mujeres pueden ser las más afectadas. A la vez la agenesia de ambos lados puede ser más común que las de un solo lado donde se pueden observar en estos últimos la afectación del lado izquierdo (55,58). No obstante en el lado contralateral se ocupan por un incisivo lateral conoideo o microdóntico. Por tanto el 9.2% de la población en Japón es afectada por la agenesia dental donde los casos se tratan principalmente del incisivo lateral superior (57). De modo que estos casos impactan la vida del paciente ya que afectan su autoestima y estética facial (59).

2.5.1.2.3 Diagnóstico

Este puede llevarse a cabo a través de una exploración clínica o por imágenes como es la tomografía y la radiografía. Igualmente para planificar la terapéutica en casos de agenesia suele ser complicado, ya que se deben tomar en cuenta sus funciones, los aspectos

periodontales y estéticos los cuales tienen como fin lograr la salud del paciente requiriendo un tratamiento multidisciplinario (60).

Hay que destacar que el tratamiento para la agenesia del incisivo lateral tiene grandes implicaciones debido a la zona donde se ubica ya que la misma es estética, por esto la misma exige que la altura del hueso, papila, color de esmalte y la forma del futuro incisivo lateral sea lo más adecuado para obtener una perfecta armonía (61).

2.5.1.2.4 Clasificación

Este tipo de anomalía se puede dividir de la siguiente manera (61):

- Hipodoncia, se trata de la ausencia de uno a cinco dientes.
- Oligodoncia, es la falta de seis o más dientes y se excluyen los terceros molares.
- Anodoncia, es la falta de todos los dientes primarios o los permanentes. Este tipo de anomalía puede ser parcial o total.

2.5.1.3 Dientes incisivos laterales cónicos

Los dientes cónicos se pueden describir como los dientes donde el ancho mesio inciso distal de la corona es más corto que el ancho cervical. Por lo tanto es una anomalía en la forma de los dientes donde estos tienen un aspecto cónico (50). Este tipo de problema afecta a los incisivos laterales superiores y pueden ser tanto en un solo lado como en ambos lados (62).

Este tipo de problema se presenta con una frecuencia de 1.16% (54) y su prevalencia puede variar y va desde 0.3% en la población de Europa hasta un 9.9% (63). Así mismo se puede asociar a otras malformaciones dentales como es la trasposición de los caninos (64), también la alteración pulpar como el dens invaginatus donde esta puede ocasionarse durante el plegamiento de la papila dental. Igualmente dichos dientes pueden tener una predisposición a las lesiones cariosas, además por el espesor delgado de la dentina y el esmalte que protege el tejido pulpar, aumenta el riesgo de presentar alteraciones en la pulpa ocasionado por la

acumulación permanente de irritantes y también el proceso natural de la formación de caries (65).

Entonces los dientes incisivos laterales en forma de clavija van a determinar problemas estéticos como mal posiciones dentales y diastemas, donde esto disminuye la autoestima de la persona y busca una solución a los problemas estéticos (64,66). No obstante en Colombia existe un alto grado de incidencia de dicha condición y puede estar asociada a los distintos síndromes genéticos y a los factores ambientales (54). De manera que para solucionar la problemática se debe tener en cuenta el diagnóstico y que el mismo tenga una valoración por periodoncia, rehabilitación, ortodoncia y endodoncia (65). Se pueden utilizar distintas alternativas para abordar el factor estético y se pueden diferenciar por el costo, invasividad y duración (67). Por lo tanto para establecer un tratamiento adecuado se deben tomar en cuenta los factores no estéticos, sociales, culturales y funcionales (65,67).

2.5.1.4 Dientes supernumerarios

Es una malformación en el desarrollo de los dientes que pueden asociarse o no a un síndrome, teniendo así una prevalencia entre 0.3 y 3.8% y una incidencia entre 0.1 y 3.8% (68).

La etiología de esta anomalía no se comprende en su totalidad, no obstante la literatura indica que su presencia puede ser por el retroceso evolutivo conocido también como atavismo, la separación del germen dental, alteraciones durante el proceso de formación del órgano dentario y factores tanto hereditarios como genéticos (69).

2.5.1.4.1 El atavismo

Los dientes supernumerarios son un retroceso producido en los tejidos dentales y guarda una semejanza con los órganos dentarios de otros familiares. La teoría de la separación del germen dental ocurre durante el desarrollo temprano de los dientes, esta teoría sustenta que la lámina dental se divide y provoca que los dientes presenten la anomalía (69).

El desarrollo de los incisivos laterales se origina partir de la lámina dental debido a la unión de dos engrosamientos del epitelio dental, no obstante, cuando estos no se pueden fusionar se producen los dientes supernumerarios (70).

Por otra parte, la hiperactividad de la lámina dental surge cuando algunas células epiteliales sobreviven a la muerte celular y por tanto se multiplican ocasionando la formación del diente supernumerario (70).

De la misma forma los factores hereditarios demuestran ser algo relevante para este tipo de trastorno, también puede asociarse a un factor hereditario autosómico dominante o a un género con expresión variable (70).

También está asociado a factores genéticos, guarda una relación con la mutación del gen RUNX2. Hay que destacar que el desarrollo dental en personas que padecen displasia cleidocraneal existe un retardo en la dentición temporal y en la permanente, ocasionado tal vez por la separación incompleta de la lámina dental, originando así los dientes supernumerarios (70).

2.5.1.4.2 Clasificación

Según el número de dientes supernumerarios

Depende de la cantidad o número y en casos aislados o múltiples. De manera que los dientes supernumerarios son menos frecuentes cuando son casos aislados presentando un 76-86% de probabilidad a que se originen los mismos y en menos de 1 % en caso donde se presentan múltiples dientes supernumerarios, estos pueden estar asociados o no a síndromes, sin embargo, cuando son casos de múltiples dientes supernumerarios la mayoría de las veces se asocia a síndromes y a malformaciones orofaciales (22,71,72).

Según la parte donde se ubique

Puede ser unilateral o bilateral, cuando se presentan los dientes supernumerarios de un solo lado suele afectar con mayor frecuencia la zona de caninos y premolares, así mismos afectan la mandíbula más que al maxilar superior. Estos dependiendo su ubicación se clasifican como mesiodens, cuando se ubican próximos a la línea media en el maxilar, paramolar, cuando se ubica en la zona entre el segundo y tercer molar y también están los distomolares, que se ubican distal al tercer molar (14,68,72).

Según la erupción

Dentro de esta clasificación los supernumerarios se distinguen por su erupción y se clasifican de la siguiente manera (68,71,72):

- Erupcionados, estos presentan una erupción tanto pasiva como activa.
- Incluidos, estos aún no han finalizado el proceso de erupción.
- Impactados, ocasionado por anomalías endocrinas, déficit de vitamina D obstrucción mecánica y factores hereditarios.

Según su morfología

Los dientes supernumerarios pueden ser ocasionados por un retroceso en la evolución, además pueden tener varias formas y se clasifican de la siguiente manera (68,71,72):

- Forma cónica.
- Forma de incisivo.
- Tuberculado.
- Odontoma.
- Suplementarios como puede ser similar a los dientes cercanos.
- Rudimentarios.

Los dientes supernumerarios que se consideran más comunes son pequeños y cónicos, el desarrollo radicular es semejante a los dientes contiguos y de manera usual se encuentran en

la línea media y están los que tienen forma de tubérculo, que son alargados con un gran número de cúspides o tubérculos (54,71).

Hay que destacar que el desarrollo puede retardarse si se compara con los dientes adyacentes y se encuentran de manera frecuente sin erupcionar en la superficie palatina de los incisivos superiores, provocando así en la mayoría de los casos que los dientes incisivos se impacten (14,71).

Algunos dientes supernumerarios que se encuentran en la dentición decidua son suplementarios, estos erupcionan de manera normal y alineados dentro del arco dental, suelen parecerse a los incisivos laterales suplementarios y los que son de tipo odontoma tienen una masa de tejido dental que se compone por esmalte, dentina, tejido pulpar y cemento, estos se consideran como hamartoma (71).

Según su desarrollo radicular

Se puede clasificar de la siguiente manera (68,72):

- Grupo uno, presentan raíces divergentes y no se desarrollan más de la mitad de la longitud total estimada.
- Grupo dos, las raíces se desarrollan a la mitad de la longitud total estimada.
- Grupo tres, las raíces se desarrollan a dos tercios de la longitud frontal.
- Grupo cuatro, las raíces presentan el ápice abierto.
- Grupo cinco, La raíz completa su formación.

Según se ubique en el paladar

En el 2007 Liu et al (73), clasificaron los dientes supernumerarios que no erupcionan basándose en la orientación, posición sagital, la ubicación en el paladar duro y los que están asociados a mal oclusión:

- Tipo uno, el diente supernumerario está ubicado hacia el paladar, específicamente sobre el eje longitudinal del incisivo y por debajo al ápice radicular.
- Tipo dos, se encuentran por encima de los dientes incisivos y en el paladar.

- Tipo tres, ubicados entre los incisivos centrales superiores a nivel de la unión amelocementaria, donde estos tienen una forma transversal y su corona se orienta hacia el vestíbulo.
- Tipo cuatro, el diente supernumerario se ubica por encima del ápice de los incisivos puede ser de forma invertido o con orientación normal, también puede estar de manera oblicua a través del ápice radicular de los incisivos.
- Tipo cinco, están ubicados por delante de las raíces de los incisivos vecinos.
- Tipo seis, ubicados en el paladar a nivel de los incisivos y se encuentran en posición vertical.

2.5.1.5 Úvula bífida

Es considerada un tipo de embriopatía que se caracteriza por una fisura que afecta a la úvula, y se manifiesta desde una falta de fusión posterior hasta la duplicación de la estructura (74). Esto ocurre entre la séptima y la doceava semana de gestación ocasionado por la falta de unión de los procesos palatinos, de manera normal dicha fusión se produce desde la parte frontal hacia la parte posterior formando así el paladar duro, el velo del paladar y la úvula. Hay que destacar que no existe una causa conocida para dicha anomalía, aunque algunos autores lo asocian con factores ambientales, tóxicos y genéticos (75).

De forma general se pueden presentar de manera aislada y su hallazgo suele ser casual, aunque puede asociarse a una variante del paladar hendido donde dicha hendidura está recubierta por mucosa oral y nasal, también puede presentarse una hipoplasia de la trompa de Eustaquio ocasionando riesgo de padecer de otitis media y del síndrome de Loeys-Dietz, esta última es una patología genética autosómica dominante que abarca la tríada aneurisma de aorta, úvula bífida o paladar hendido y el hipertelorismo (76). Por tanto cuando la úvula bífida es aislada suelen no tener repercusiones clínicas relevantes y se considera como un rasgo genético familiar, sin embargo en las formas aisladas luego de que se descarte la hendidura submucosa, no se necesita ningún tratamiento sino se presentan manifestaciones clínicas (74).

2.5.1.6 Paladar submucoso

El paladar es quien divide la cavidad oral de la nasal y su anatomía se compone de partes duras y blandas. El paladar duro se compone por la superficie mucosa y las glándulas salivales menores ubicadas entre la superficie mucosa y el hueso subyacente. Mientras que el paladar blando se compone por mucosa escamosa y fibras musculares, además este tiene un número menor de glándulas salivales menores si se compara con la parte dura (77).

La hendidura es una abertura o separación donde los procesos palatinos no se fusionan durante la primera etapa de gestación. Hay que destacar que las hendiduras pueden tener distintos tamaños y varían de una persona a otra, además de que varía la ubicación de estas (78).

Igualmente el paladar hendido submucoso se considera una malformación congénita, donde su tratamiento es quirúrgico y se indica cuando este se asocia a la insuficiente velofaríngea (79). Por tanto en el paladar hendido submucoso existe una hendidura entre los músculos del paladar blando, ubicado debajo de una capa delgada de tejido submucoso (79).

2.5.1.6.1 Signos de paladar hendido submucoso

En algunos casos una persona que tiene un paladar hendido submucoso puede verse normal, sin embargo es posible que se presenten algunos signos y estos son (80):

- La úvula puede estar dividida de forma total o parcial, esto se le conoce como úvula bífida.
- El paladar blando se presenta con una línea azul grisácea en el centro, esto muestra que los músculos del paladar blando están separados.
- El examen físico indicará si existe una separación de los músculos.
- Se puede palpar el hundimiento en forma de V en el tejido detrás del paladar duro, también puede observarse al elevar el paladar.

2.5.1.6.2 Síntomas del paladar hendido submucoso

Dentro de los síntomas que tiene el paladar hendido submucoso se encuentran (80):

- Regurgitación nasal, al momento de tomar bebidas o ingerir alimentos estos se salen por la nariz.
- Infecciones de oído, en los niños pueden aparecer infecciones óticas de manera frecuente y puede ser ocasionada por la presencia de líquido en el oído.
- Habla hipernasal, la voz tiene un sonido nasal ocasionado porque los músculos del paladar no funcionan de la manera correcta.

2.5.1.7 Bóveda palatina profunda

La maduración y el desarrollo de la función bucofaríngea son complejos procesos que intervienen de forma importante en el crecimiento craneofacial y la fisiología oclusal. Por tanto, la actividad anormal de los músculos tiene efectos nocivos en el desarrollo de las estructuras de la boca y también al momento de madurar la función estomatognática. Por tanto en dichos defectos se encuentra la mal posición dentaria, patrones anormales de respiración, anomalías del habla y problemas psicológicos (81).

Hay que destacar que la alimentación materna, respiración, masticación, deglución y la producción de sonidos forman parte del sistema funcional neuromuscular siendo el acto de respirar de gran importancia para mantener y estimular un balance durante y después del desarrollo craneofacial (81).

Del mismo modo se consideran que al existir poca estimulación muscular en la lengua y el exceso de presión por los labios y el músculo buccinador los segmentos del maxilar pueden estrecharse provocando que el maxilar adquiera la forma de V y la bóveda palatina sea profunda (81).

Existen dos métodos para medir la profundidad palatina, el indirecto que se realiza mediante los modelos de estudio o el análisis cefalométrico y el directo que se realiza de manera intraoral (81).

2.5.2 Microformas extraorales

2.5.2.1 Asimetría nasal

Este término se emplea para todas las condiciones clínicas que implican una desviación de la pirámide nasal de la línea media, por tanto puede ocurrir como una enfermedad idiopática o congénita (82). Hay que destacar que para el paciente las consecuencias pueden ser graves de forma funcional como estética, debido a que ocasionan dificultad durante la respiración. De manera general las desviaciones del eje nasal están clasificadas en tres categorías que son la lineal o en forma de I, la que tiene forma de C y la que posee una forma de S. por tanto en la nariz torcida que tiene una forma en C, un lado del dorso es cóncavo mientras que el otro es convexo. Por esto la punta y el dorso de una nariz torcida se desplazan hacia un lado de la línea media vertical de la cara, esto cuando la desviación es en forma de I o lineal (82,83).

Del mismo modo aplica la forma clínica las medidas craneofaciales y antropométricas la cual se ve limitada a casos que tienen una deformidad congénita, pero en la actualidad con el incremento de mejorar la estética facial, dichas medidas adquieren gran importancia en el área de cirugía plástica. Por tanto, analizar de manera precisa la deformidad nasal es el inicio para poder determinar la estrategia terapéutica. No obstante, antes de abordar la nariz se deben tomar en cuenta las asimetrías faciales. Por esto el método más sencillo para analizar el área facial es trazar una línea vertical desde el punto medio exacto entre el canto medial, de manera que se traza una línea horizontal pasando por los dos cantos mediales, luego partiendo de estas dos líneas de referencia se hace evidente las asimetrías faciales (84,85).

Diversos estudios indican que existen diferencias faciales sutiles comparadas con la población general en los familiares biológicos de las personas que sufren de hendiduras. A su vez de manera general la hipótesis de dichas diferencias faciales indican un riesgo genético

subyacente a que aparezca la hendidura, pero que no se mostró como un defecto en estos pacientes (86). Por tanto estos estudios se centran en los cambios de la forma facial de manera general (87).

De la misma forma algunos casos describieron un exceso de asimetría en las fosas nasales o también una deformidad en la cavidad nasal, en los padres que no tienen antecedentes de hendidura genéticamente, pero algunos estudios consideran también la región nasal y toda la asimetría facial de manera general. Igualmente los estudios de tipo cefalométricos muestran una mayor asimetría en el complejo nasomaxilar de los progenitores no afectados, donde en uno de los estudios el lado de la asimetría de la cavidad en los padres corresponde al lado de la hendidura en la descendencia (88).

2.5.2.2 Labio fisurado microformado

Las fisuras labiales son consideradas anomalías o malformaciones congénitas que se presentan sin o con asociación a fisuras alveolo-palatinas, donde pueden presentarse de distintas maneras como son las formas completas e incompletas, de un solo lado o de ambos lados. Por esto las fisuras consideradas incompletas abarcan un grupo de formas leves, pequeñas o menores conocidas como microformas (89).

Del mismo modo las microformas son ocasionadas por múltiples y a nivel clínico se observan de diferentes formas. Dichas malformaciones pueden causar un problema estético por la deformación, aunque también puede ocasionar problemas funcionales que deben considerarse, por esto es importante conocer las características tanto fisiológicas como anatómicas de esta anomalía, ya que a simple vista no se ve lo extensa que es (90).

En algunos casos esta malformación puede ser desestimada o pasar desapercibida en el momento del nacimiento, ya que no se suele notar mucho, pero con el pasar del tiempo puede llamar la atención a quien convive con el individuo (89).

Se describe una clasificación con tres variantes clínicas y son las siguientes:

- Forma menor, es una fisura que se encuentra en la mucosa y en la piel que puede extenderse hasta los 3mm, se caracteriza por la falta del borde bermellón del lado que se encuentra la fisura, teniendo así un surco cutáneo con depresión muscular muy visible al contraer los labios, además de tener una deformidad nasal y una hipoplasia del tubérculo medio.
- Microforma, en este caso también posee una fisura en la mucosa y en la piel que se extiende también de 3 mm por encima del arco de cupido y de igual manera, el borde del bermellón se encuentra ausente del lado de la fisura, lo que ocasiona una depresión muscular, aunque también puede aparecer una prominencia medial tendiendo una longitud hemicolumelar casi normal, la base del ala de la nariz se observa hacia lateral y se deprime el vestíbulo nasal.
- Mini-microformas, esto abarca una discontinuidad en la unión entre la mucosa y la piel a nivel del borde del arco de Cupido.

A su vez puede presentarse una depresión muscular que puede presentar variaciones en el vestíbulo nasal y puede presentarse deformidad en la nariz. Se indica que de forma general estas variaciones se consideran microformas, donde los parámetros para que sea considerado como una microforma es que no extienda más de un cuarto de la longitud del total del labio, si es mayor se conoce como fisura incompleta (89).

Hay que destacar que estas malformaciones se asocian en mayor o menor grado a las variantes que se presentan en la fisura labio-alveolo-palatina conocida también como FLAP, dentro de las alteraciones se pueden nombrar las siguientes: deformidad del ala nasal y dento-alveolares teniendo una deficiencia ósea, retención del canino y aparición de dientes supernumerarios (90).

2.5.3 Conceptos genéticos

En este apartado se tratarán los distintos conceptos básicos en relación con la genética y los patrones hereditarios, esto podrá ayudar a identificar si una familia es tanto dominante como recesiva.

2.5.3.1 Conceptos básicos

El ADN es quien tiene y transporta la información genética de cada ser humano, este tiene una longitud calculada de 3000 millones de pares de bases en donde se encuentran contenidos aproximadamente 18,000 genes (12,18).

Del mismo modo el ARN conocido también como ácido ribonucleico, es un ácido nucleico intermediario que se sintetiza mediante un patrón de ADN en el núcleo a través de la transcripción (91).

Una vez sintetizado, este RNA debe sufrir una serie de modificaciones como son la retirada de las regiones intrónicas, las cuales no son codificantes, dejando una molécula compuesta exclusivamente por exones. Otras modificaciones en los extremos 5' y 3' darán lugar al RNA mensajero maduro (91,92).

Por otra parte el genotipo de una persona lo componen un grupo de alelos que origina la composición genética, tanto en un solo locus como en el conjunto o unión de los mismos (12,13).

A su vez el fenotipo es lo que se observa de un genotipo con rasgos morfológicos, clínicos, celulares y bioquímicos. De forma habitual es considerado que el fenotipo es aquel que indica la ausencia o presencia de una enfermedad, sin embargo este se refiere también a cualquier problema patológico incluyendo los que se detectan solo por el análisis de sangre o por estudiar los tejidos, por tanto el fenotipo puede ser tanto normal o patológico (12,13).

Por otra parte, cuando se refiere al árbol genealógico se trata de los trastornos monogénicos o genéticos que están caracterizados por patrones hereditarios entre familias. Entonces para determinar dicho patrón de transmisión inicialmente se debe obtener la información relativa a la historia familiar de la persona, un resumen detallado de la misma queda plasmado en el árbol genealógico, mediante figuras o símbolos estandarizados, propuestos por Bennett (91). Del mismo modo la familia ampliada que se obtiene en esta recogida de datos se le considera que forman parte del árbol genealógico, donde el miembro familiar que se encuentra afectado por la patología estudiada es el probando (91,92).

Los parientes también pueden clasificarse en familiares de primer grado, corresponde a los padres, hijos y hermanos, también están los familiares de segundo grado que son los abuelos y nietos, esto tomando en cuenta el número de generaciones colocadas en el árbol genealógico (12,93). Por otra parte hay que destacar que las parejas que tienen uno o más antepasados comunes son consanguíneas (93).

Cuando se presenta una gran similitud en el fenotipo entre diferentes familias que presentan el mismo defecto, la mayoría de veces es posible usar patrones de herencia bien definidos para otras familias, las cuales padecen el mismo trastorno con la finalidad de determinar el diagnóstico y así realizar la consejería genética, aunque solo se encuentre un caso en la familia. Cuando existen pacientes que poseen trastornos genéticos no presentan similitud con familiares afectados, sin embargo es posible distinguir que el trastorno se presenta por factores genéticos (91,93).

2.5.3.2 Herencia mendeliana

Existen patrones hereditarios que pueden ponerse de manifiesto en los árboles genealógicos, mostrando afectados en una o en varias generaciones o con preferencia sobre un sexo (12,13,91).

El fenotipo dominante expresado solamente cuando uno de los cromosomas aportado por uno los padres presentan el alelo mutante y el otro es un alelo normal ubicado en locus correspondiente, también puede ser recesivo donde ambos cromosomas aportados por los padres son portadores de alelos mutantes en el locus (13,93) .

Por esto la ubicación del cromosoma en el locus puede ser considerada como autosoma que va desde uno a veinte y dos cromosomas, o también los cromosomas sexuales que son los X e Y. Sin embargo es importante saber la diferencia entre los genes que se ubica en los cromosomas sexuales y aquellos que se presentan y guardan relación con la herencia ligada al cromosoma X o Y (12,93).

Hay que destacar que todos los loci que existen en el cromosoma X tienen una transmisión hereditaria ligada al mismo cromosoma, esto se debe a la participación en la recombinación meiótica, esto sucede cuando existen dos cromosomas X durante la gametogénesis femenina los cuales pero no pueden recombinarse con el cromosoma Y mientras se da el proceso la gametogénesis masculina (12,13).

Del mismo modo existe un número pequeños de genes conocidos como los pseudoautosómicos, estos se encuentran en el cromosoma X y no muestran una transmisión hereditaria, esto se debe a que es posible que se combinen los cromosomas correspondientes a Y con los genes (93).

Existen 4 patrones de herencia que son la autosómica dominante, la recesiva, la que está ligada al cromosoma X y la que se liga al cromosoma Y. A su vez también estos patrones presentados en el árbol genealógico se observan respecto a los alelos que causan enfermedades, además hay otros tipos de trastornos que se distinguen por la mutación del genoma mitocondrial (12,93).

2.5.3.3 Herencia autosómica y ligada al cromosoma X

Cuando un gen anormal se reconoce como autosoma o el mismo se encuentra ligado al cromosoma X va a contribuir en la expresión fenotípica de la enfermedad. Hay que destacar que de manera general los trastornos autosómicos pueden afectar tanto a mujeres como hombres. Sin embargo, cuando se trata del cromosoma X la situación puede variar (93).

Esto ocurre porque los hombres solo tienen un cromosoma X y por esto son homocigotos en relación con los genes ligados al cromosoma X, los hombres XY no pueden ser heterocigotos para los alelos que se encuentran en el cromosoma X, mientras que las mujeres sí, respecto a los loci ligados al cromosoma X. A su vez para compensar que pueden haber dos o más genes afectando al cromosoma X, este solo se expresa en uno de los dos cromosomas X de una célula dada por una mujer (91).

2.5.3.4 Herencia dominante y recesiva

La herencia recesiva es un fenotipo que se expresa por los homocigotos o también a los rasgos ligados a X, por aquellos hombres que presentan una variante en un gen del cromosoma X, conocidos como hemicigotos. Los trastornos recesivos se deben a mutaciones que eliminan o reducen la función del producto del gen, denominado también como mutaciones con pérdida de función (93).

Entonces algunas enfermedades recesivas son ocasionadas porque eliminan o alteran la función de una enzima, de manera general dichas mutaciones son hereditarias y aparecen como enfermedades recesivas, esto producto a que los heterocigotos pueden elaborar una cantidad suficiente del producto, para entonces producir una reacción enzimática, donde la misma se necesita para la realización fisiológica normal para así evitar enfermedades (91).

2.5.3.5 Herencia dominante

En la herencia dominante el fenotipo que se expresa por los homocigotos y los heterocigotos para un alelo mutante es heredado de una generación a la siguiente. Por esto dichos trastornos aparecen si el alelo considerado normal produce un gen normal como si no lo hace, es decir, al ser dominante siempre va aparecer. De manera que este tipo de enfermedades afectan similarmente a los heterocigotos como a los homocigotos (12,93).

Del mismo modo los trastornos dominantes se ven muy poco en la genética médica. No obstante lo mayoría de los casos homocigoto se observa el trastorno más grave que cuando es heterocigoto, si ocurre lo antes explicado se dice que es una patología o un trastorno semidominante o de dominancia incompleta (12,13,91,93).

Así mismo, a la herencia de un fenotipo es lo que se denomina como recesivo o dominante de la misma forma se denominan a los alelos afectados o mutantes, refiriéndose a estos dependiendo si pueden modificar o no el fenotipo ya sea homocigoto o heterocigoto, por esto, cuando se utiliza el término de alelo dominante o recesivo se hace con mayor frecuencia de manera laxa (91,93).

2.5.3.6 Factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos

2.5.3.6.1 Penetrancia y expresividad

Algunos trastornos genéticos tienen una disociación bien establecida en las familias, lo que indica que el fenotipo que se considera anormal se diferencia fácilmente del fenotipo normal. Sin embargo, algunos trastornos no se expresan de manera absoluta en una persona, aunque está presente el mismo genotipo que provoca la enfermedad en los demás integrantes de la familia. En algunos casos aunque tengan el mismo trastorno se puede expresar de manera distinta en términos de la edad en que inició el trastorno, de la gravedad clínica y de los signos y síntomas presentes en la patología (91).

En la misma línea la expresión fenotípica de un genotipo irregular puede modificarse por la edad, donde los efectos de dicha expresión pueden modificarse o no estar bien definidos en personas envejecientes y también por factores ambientales dando lugar a el entorpecimiento de un diagnóstico correcto y crea inconvenientes al momento de hacer la interpretación del árbol genealógico. De manera que existen dos mecanismos que ayudan a reconocer estas diferencias en la expresión (93):

-La penetrancia, es la posibilidad de que se presente en un gen, cualquier nivel de expresión fenotípica, se conoce como penetrancia reducida cuando la frecuencia es menor al cien por ciento. Por tanto la penetrancia es un término donde es todo o nada, en otras palabras es el porcentaje de personas que presentan un genotipo que tenga una afición o inclinación a sufrir este trastorno (91,92).

-La expresividad, es la forma en que se expresa el fenotipo según la gravedad del trastorno en personas que tienen el mismo genotipo y que ocasionan la patología. Cuando las personas tienen el mismo genotipo, pero varía la gravedad de la enfermedad se conoce como expresividad variable. Se puede dar el caso de que en el mismo árbol familiar varios miembros posean los mismos genes mutantes y presenten los mismos síntomas, mientras que el resto de las afectados pueden presentar síntomas distintos dependiendo el tejido u órganos afectados (12,93).

2.5.3.6.2 Otros factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos

En general los árboles genealógicos donde se presentan trastornos donde está implicado un solo gen, conocido como monogénicos, se clasifica el patrón de herencia como autosómico o ligados al cromosoma X, también se clasifican como dominantes o recesivos, el patrón herencia de manera individual puede estar afectado por algunos factores que hacen más incómodo la interpretación del mismo (91,92).

Hay que destacar que pueden aparecer dificultades para realizar el diagnóstico cuando se trata de una penetrancia reducida o expresividad variable la cual se puede presentar al momento de analizar o evaluar un trastorno o patología en distintos miembros de una familia, aunque puede ser que existan otros factores ambientales y genéticos que podrían intervenir en la expresión del gen, por esto algunas personas que tienen determinados fenotipos no logran sobrevivir hasta el momento del parto por la falta de información clara y certera en relación a la presencia de patologías, trastornos, síndromes y/o malformaciones en los familiares (12,13).

A su vez, las distintas apariciones de las mutaciones que contribuyen a que la enfermedad sea dominante y esté ligada al cromosoma X y debido a que en la actualidad las familias tienen pocos miembros, dificulta establecer un patrón de herencia concreto o bien definido (12,13).

CAPÍTULO 3. LA PROPUESTA

3.1 Formulación de la Hipótesis

H₁ Existe mayor número de microformas en las familias cuyo probando tiene labio y hendidura completo.

H₀ No existe ningún tipo de relación entre la presencia de microformas y el tipo de hendidura que presente el probando.

3.2 Variables y Operacionalización de las Variables.

3.2.1 Variables dependientes

Prevalencia de microformas

3.2.2 Variables independientes

Tipo de hendidura

Sexo

Grado de consanguinidad

Parentesco de consanguinidad

3.2.3 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Dimensión
Tipo de hendidura de labio y/o paladar	Clasificación según el grado de complejidad y los tejidos que se encuentren afectadas.	Características de la hendidura y su extensión en tejidos.	Fisura labial: -Completo -Incompleto -Labio unilateral derecho

			-Labio unilateral izquierdo -bilateral Paladar hendido: -Completo -Incompleto
Sexo	Hace referencia a las características distintivas que se presentan en la especie humana. Dividiéndolos en femenino y masculino.	Características fenotípicas	Femenino Masculino
Microformas	Características fenotípicas presentes en los participantes del estudio relacionadas con la hendidura de labio y/o paladar.	Extraorales Intraorales	Extraorales -Asimetría nasal - Labio fisurado microformado Intraorales -Dientes supernumerarios -Torus palatino -Agenesia de incisivo lateral superior - Úvula bífida - Bóveda palatina profunda - Ausencia congénita de dientes anteriores -Arco maxilar en forma de V -Incisivos laterales cónicos -Paladar submucoso
Grado de consanguinidad	Se define como las relaciones entre las diferentes generaciones de una familia y la distancia que existe de un familiar directo a otro.	Línea de consanguinidad en la que se ubica en el árbol genealógico.	-Primer grado -Segundo grado -Tercer grado

Parentesco de consanguinidad	Es la conexión que existe entre los individuos que descienden de un mismo tronco o raíz, o que están unidas por los vínculos de la sangre.	Nexo sanguíneo	<ul style="list-style-type: none"> -Madre -Padre -Hermanos -Linaje materno -Linaje paterno
------------------------------	--	----------------	---

CAPÍTULO 4. MARCO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo de prevalencia de corte transversal, donde se pretende identificar las microformas presentes en las familias evaluadas y relacionarlas con el sexo, tipo de hendidura, grado de consanguinidad, entre otros.

4.2 Localización y tiempo

Se realizó un estudio acerca de la caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que tienen procedencia y en su mayoría residen en diferentes provincias de la Zona Cibao del país y que pertenecen al banco de pacientes de la Fundación niños que ríen en el municipio de Moca, Provincia Espaillat, República Dominicana durante el período febrero-julio durante el año 2021.

4.3 Universo y muestra

4.3.1 Universo

El universo estuvo representado por familias que en su descendencia presentan labio y/o paladar hendido que residían en diferentes partes del país, que acuden a la Fundación niños que ríen durante el período marzo-julio del año 2021.

4.3.2 Muestra

La selección de la muestra se realizó a conveniencia; debido a los criterios de inclusión, dado en sistema de información de la Fundación niños que ríen, se contactaron diferentes familias de pacientes regulares, se realizó visitas a 27 familias haciendo revisión de criterios de las cuales se excluyeron 4 familias que no cumplían con los criterios de inclusión ya que el

integrante afectado tenía un diagnóstico de hendidura de labio y/o paladar sindrómico y al final la muestra fue conformada por 23 familias que cumplieron criterios, para un total de 23 probandos y 74 familiares evaluados en busca de registrar posibles microformas.

4.4 Unidad de análisis estadístico

La unidad de análisis fue la presencia de microformas identificadas al examen clínico y a través de registros fotográficos, relacionadas con la prevalencia de hendidura de labio y/o paladar. Se conformó una base de datos, la cual se creó en el documento de google llamado hojas de cálculo en la cual se colocó la información obtenida en el instrumento de recolección y los datos obtenidos a través de los árboles genealógicos, los cuales fueron digitalizados en una aplicación llamada Genopro y realizados a cada familia participante en el estudio.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

4.5.1 Criterios de inclusión

La selección de la muestra se realizó de manera no aleatoria con el objetivo de obtener información de:

- Familias que en su descendencia se presente hendidura de labio y/o paladar no sindrómico
- Familias que acuden a la Fundación niños que ríen
- Familias que hayan aceptado participar de manera voluntaria en la investigación y hayan firmado el consentimiento informado.

4.5.2 Criterios exclusión

No tuvieron participación en el estudio las familias que:

- Han tenido algún accidente, trauma con repercusiones en la cara y la cavidad bucal.

- Los familiares del probando que presenten cicatrices en la zona estudiar
- Familias que presenten síndromes o alguna condición sistémica asociada a la hendidura del labio y/o paladar.
- Pacientes con antecedentes de consumo de sustancias farmacológicas durante el proceso de gestación asociada a hendidura de labio y/o paladar.
- Pacientes que no deseaban formar parte del estudio.

4.6 Técnicas y procedimientos para la recolección y presentación de la información.

4.6.1 Calibración del operador y prueba piloto

Para el desarrollo del trabajo se buscó estandarizar a los operadores de manera de tener uniformidad de criterios de acuerdo a: construcción de árbol genealógico, llenado del instrumento de recolección de datos y toma de fotografías intraorales y extraorales e identificación de microformas.

El árbol genealógico es una representación gráfica de la historia de salud y las relaciones genéticas que guardan los familiares, con el fin de conocer la trayectoria dentro de la misma (92). Para la realización de los árboles genealógicos se tomó en cuenta información de al menos tres generaciones y la nomenclatura recomendada por Bennett et al (92) (Ver Anexo 1 y 2).

La ficha de recolección de datos fue creada específicamente como instrumento del presente estudio en un documento de google basada en una revisión de literatura y posteriormente revisada por criterio de expertos (dos genetistas y un epidemiólogo), la cual fue impresa al momento de hacer la recolección (Ver Anexo 3).

Por último, la calibración de las Fotografías se realizaron fotografías tanto intraorales como extraorales fue facilitada por el Dr. Napoléon Bergés en las oficinas de la Coordinación de

Investigación y área clínica de la escuela de odontología, durante tres encuentros, para el entrenamiento se contó con material escrito y una parte práctica, para esto se utilizó una cámara Canon Rebel T6 13000 lente 18-55 mm, serial cuerpo 4320740445360, serial lente 8096023883, yongnuo YN-24EX macro twin flash TTL para cámaras réflex serial 3712242, lente canon EF 100 mm F2-8 macro USM serial 87770069, recurso del proyecto “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido no sindrómico con patrón de herencia dominante”.

Las características de programación de la cámara para la realización de las fotos intraorales fue la siguiente, apertura 1/80, ISO:200, foco: 25, 1/2-1/4 flash y Af: one shoot.

Las características de programación de la cámara para la realización de las fotos extraorales fue la siguiente, apertura 1/125, ISO:800, foco: 32, 1/64 flash, Af: one shoot.

La ficha de recolección de datos se organizó de la siguiente manera, identificación institucional , seguido del título de la investigación, el documento en la esquina superior izquierda presentaba un acápite donde se colocó la fecha y otro donde se colocó el número o ID de la familia, para que sea más fácil la identificación de los grupos familiares, seguido de esto se encontraba un acápite de datos personales del paciente donde se debía especificar si la ficha que se estaba completando pertenecía al probando o a un familiar del mismo, en dicho caso, se especificaba el nexo sanguíneo que tenía en relación con el probando. También se completaron los datos como: nombres, apellidos, sexo, edad, teléfono y dirección.

En cuanto a las informaciones que la investigación requería, la ficha contenía cuatro acápites. El primero hacía referencia a las fotografías, en este se colocaron los códigos de cada fotografía tomada al paciente, el siguiente acápite fue el de antecedentes médicos y odontológicos donde se recopilaron una serie de preguntas que eran de interés para el estudio, luego se encontraba el apartado de diagnóstico de labio y/o paladar hendido, este acápite aplicaba solo para los integrantes de la familia que presentaban la patología y por último se encontraba el apartado de microformas, donde se nombraron un total de 11 microformas (Ver anexo 5) destinada a los participantes que no presentan la patología.

Sobre el protocolo de uso: La cámara debía estar paralela a la cara del participante, la distancia entre el operador y el participante debía ser de un metro, este debía tener la cabeza derecha y la vista al frente. Posteriormente con estas fotografías se realizaría la evaluación para identificación de las microformas existentes en cada participante tanto extra como intraorales (Ver Anexo 4 y 6).

Para la **prueba piloto** se realizó un encuentro con ocho familias, que acudieron a la Fundación niños que ríen el 06 de febrero del año 2021, donde las investigadoras a cargo del estudio y de la recopilación de los datos presentaron un dominio adecuado de la realización del protocolo explicado anteriormente. Esta prueba fue evaluada por la asesora metodológica y especialista en genética, las cuales aprobaron tanto el protocolo de trabajo y determinaron que las investigadoras estaban aptas para realizar la recolección de los datos.

4.6.2 Selección de la muestra

Fue realizada por las investigadoras a cargo del estudio, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la investigación anterior, para así disminuir el riesgo de sesgo y error.

El mayor criterio de exclusión de esta investigación fueron las familias donde la aparición de la hendidura de labio y/o paladar estaba asociada a algún síndrome; durante la recolección de datos fueron excluidas cuatro familias, en la cual el paciente afectado presentaba esta condición.

Diligenciamiento del consentimiento informado y del asentimiento informado (Ver Anexo 7 y 8), se les explicó a las familias participantes en el estudio en qué consiste la investigación, la importancia de su participación, también se les explicó la importancia de que todos o la mayoría de los integrantes de sus familias participaran y por último se les explicó los derechos y beneficios que podrían obtener con esta investigación.

4.6.3 Recolección y preparación de la información

Se realizaron varias convocatorias mediante llamadas telefónicas, donde se citaron los pacientes en la fundación niños que ríen, o se coordinaron encuentros en sus hogares. Al contactar a las familias se les especificó que era necesario que varios integrantes de la familia estuvieran presentes. También durante la llamada se realizó un cuestionario para verificar que dichos pacientes no presentaban síndromes y avanzar un poco sobre la información y se les explicó en qué consiste el estudio para confirmar interés de participación. (Ver Anexo 9)

La recolección de datos se realizó en la Fundación niños que ríen y la mayor parte mediante visitas domiciliarias en diferentes provincias del país “Santiago, Espaillat, La Vega y Santo Domingo (una familia procedente de Puerto Plata)” dependiendo de la localización residencial de dichas familias, estas visitas se realizaron en el período de febrero-julio del año 2021.

Una vez reunidos con la familia el protocolo a seguir fue:

- 1) Presentación del estudio y consentimiento de participación.
- 2) Elaboración de árbol genealógico
- 3) Completar la ficha de recolección de datos.
- 4) Toma de fotografías.

Para la digitación y procesamiento de los árboles genealógicos: se utilizó un programa llamado Genopro, que ofrece una solución rápida y cómoda para la creación de árboles familiares. Posteriormente se realizó la interpretación de los mismos.

Luego, se procedió a escanear el instrumento y se pasaron a la computadora las fotografías, se editaron para crear una carpeta en drive donde se colocó la información por familia para agregar los datos antes mencionados.

Se creó una base de datos donde se colocaron todas las variables que iban a ser analizadas por el estadista.

4.6.4 Análisis de los hallazgos encontrados

Después de la recolección de los datos de cada integrante de la familia mediante el árbol genealógico, llenado de fichas y las fotografías intraorales y extraorales, esta información fue interpretada tomando en cuenta cada una de las microformas estudiadas observadas en la fotografía y tomando en consideración los distintos acápite del instrumento de recolección e interpretando los datos necesarios del árbol genealógico realizado a cada familia.

4.7 Plan estadístico de análisis de información

Para el procesamiento estadístico de los datos se utilizó la versión 22 del software estadístico IBM SPSS Statistics. Adicional a esto, se crearon dos nuevas variables llamadas microformas totales tanto extraorales como intraorales, donde se usaron diversos criterios.

Se utilizó lógica matemática para determinar la existencia o no de al menos una microforma específica según el tipo, en los familiares de los probandos. Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes, mediante métodos univariados y bivariados. En cuanto que al contraste de hipótesis para comprobar las relaciones existentes en determinadas variables se utilizó el estadístico de prueba chi-cuadrado. En otro orden, para el diseño de los cuadros estadísticos se utilizó el programa de hoja de cálculo Excel 2016.

4.8 Aspectos éticos implicados en la investigación.

El estudio fue realizado según los aspectos éticos fundamentales de la declaración de HELSINKI, la cual redacta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (94), además el proyecto de “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido con patrón autosómico dominante”, el cual incluía la

evaluación de las microformas, se presentó ante el comité de ética de la UNPHU para ser evaluado, fue aprobado y el código de dicha aprobación es CEI: 004 (Ver Anexo 11).

Con anterioridad a la investigación las estudiantes sustentantes de este estudio realizaron entrenamiento de buenas prácticas clínicas, con la obtención del certificado que lo acredita (Ver Anexo 10).

Este estudio se llevó a cabo en pacientes menores y mayores de edad que pertenecen al banco de pacientes de la fundación niños que ríen; las investigadoras se reunieron con los mismos en sus distintos domicilios. A estas familias se les expuso de que se trata el estudio y del procedimiento a seguir para realizar la recolección de los datos, además se les explica el consentimiento informado, haciéndoles entender que su participación era voluntaria y que sin importar si aceptan participar o no, no estarán comprometidos los servicios que les brinda la Fundación niños que ríen.

Una vez entendieron todo lo que se describe en el documento y aceptaron participar, se les explica que es necesario la firma del consentimiento informado (Ver Anexo 7) y el asentimiento informado (Ver Anexo 8) para validar su participación y que están de acuerdo con formar parte del estudio.

Por ser un estudio de investigación que consiste en la recopilación de la información por medio del instrumento de recolección de datos, fotografías orales y faciales y creación de árboles genealógicos y entendiendo que los pacientes tienen la capacidad de ser tomados como muestra para participar en la investigación se solicitó firmar un consentimiento informado, en el caso de pacientes mayores de edad y un asentamiento en aquellos casos de pacientes menores de edad (Anexo 7 y Anexo 8).

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

5.1 Resultados del estudio

Para dar respuesta a los objetivos descritos, se realizaron las siguientes tablas en las cuales se encuentra la información necesaria para analizar las variables que se encuentran en el estudio y a su vez relacionarla con las microformas presente en los familiares.

En función a los datos demográficos obtenidos de los probandos evaluados, los pacientes fueron divididos por rango de edad, comprendido por grupos menores de 5 años hasta mayores de 20 años, de los probando evaluados un 60.9 % corresponde al sexo masculino y la malformación vista con mayor frecuencia fue labio y paladar, la cual obtuvo un porcentaje 73.9 %, que corresponde a más de la mitad de los evaluados (Ver Tabla 1), también se observa que el patrón de herencia que se presentó con mayor frecuencia fue el novo (78.3%).

Tabla 1. Distribución de los probandos según sexo, rango de edad, diagnostico de HLP y patrón de herencia.

Variables		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	9	39.1
	Masculino	14	60.9
Edad del probando (Años)	Menor de 5	6	26.1
	5 – 10	7	30.4
	10 - 20	5	21.7
	Mayor de 20	5	21.7
Diagnóstico de HLP	Labio	3	13.0
	Labio y paladar	17	73.9
	Paladar	3	13.0
Patrón de herencia	Dominante	5	21.7
	Novo	18	78.3
Total		23	100

En la Tabla 2, se muestra la distribución de los evaluados según la procedencia, el sexo y el rango de edad donde se observa que el 13.5% de los familiares evaluados tienen edades comprendidas entre 20-29 años, el 20.3% posee entre 40 y 49 años. El 62.2% de los entrevistados es de sexo femenino, el 37.8% restante corresponde al masculino. En cuanto a la procedencia de los familiares cuestionados, el 43.2% pertenece a la provincia de Santiago, el 39.2% corresponde a la provincia Espailat, el 9.5% es de La Vega, mientras que, en Valverde, los familiares evaluados conforman un 2.7%.

Tabla 2. Información sociodemográfica de los parientes evaluados.

Variabes		Frecuencia	Porcentaje
Edad (Años)	Menor de 20	15	20.3
	20 – 29	10	13.5
	30 – 39	12	16.2
	40 – 49	15	20.3
	50 – 59	12	16.2
	60 y más	10	13.5
Sexo	Femenino	46	62.2
	Masculino	28	37.8
Procedencia	Espailat	29	39.2
	La Vega	7	9.5
	Puerto Plata	4	5.4
	Santiago	32	43.2
	Valverde	2	2.7
Total		74	100.0

Fuente: Propia de los autores

En la Tabla 3 se relacionan las variables parentesco de consanguinidad y las microformas intraorales y extraorales, donde el mayor porcentaje de las familias evaluadas pertenecen al parentesco de consanguinidad del grupo de las madres y del linaje materno. El porcentaje de las microformas intraorales en dichos grupos corresponde a un 51.6% y de 52.3% para las microformas extraorales.

Se busca medir asociación estadística entre las variables parentesco de consanguinidad y microformas extraorales e intraorales, mediante el *p*-valor, para este caso es > 0.05 , lo que permite aceptar que las variables se comportan de manera independiente.

Tabla 3. Distribución de los parientes según el parentesco de consanguinidad con el probando, por existencia de microformas extraorales e intraorales.

Parentesco de consanguinidad	Microformas extraorales			Microformas intraorales		
	No.	%	<i>p</i> valor	No.	%	<i>p</i> valor
Madre	12	27.3	0.374	17	25.8	0.261
Padre	10	22.7		12	18.2	
Hermanos	6	13.6		13	19.7	
Linaje materno	11	25.0		17	25.8	
Linaje paterno	5	11.4		7	10.6	
Total	44	100.0		66	100.0	

Fuente: Propia de los autores

En la Tabla 4 se muestra la relación entre cada una de las microformas intraorales y extraorales con el parentesco de consanguinidad, las microformas que se presentaron con mayor frecuencia fueron bóveda palatina profunda, asimetría nasal, arco maxilar en forma de V y torus palatino respectivamente.

Se busca medir asociación estadística entre las variables parentesco de consanguinidad y microformas extraorales e intraorales, mediante el *p*-valor, correspondiente > 0.05 , lo que nos permite aceptar la hipótesis nula y sostener que no existe una diferencia significativa entre el parentesco de consanguinidad y la presencia de asimetría nasal, de torus palatino, la presencia de arco maxilar en forma de V y de la presencia de bóveda palatina profunda.

Sin embargo, al emplear una significancia del 0.10 el mismo arrojó un resultado inferior a 0.10 por lo que se acepta la hipótesis alternativa de que existe diferencia significativa entre parentesco de consanguinidad y la presencia de bóveda palatina profunda.

Tabla 4. Distribución de los entrevistados según parentesco de consanguinidad, por existencia de microformas intraorales y extraorales específicas.

Microformas	Parentesco de consanguinidad					Total	p-valor
	Hermano	Linaje materno	Linaje paterno	Madre	Padre		
EXTRAORALES							
Asimetría nasal	6	11	5	12	10	44	
INTRAORALES							
Dientes supernumerarios		1				1	
Agenesia incisivo lateral superior	1		1			2	
Ausencia congénita de dientes anteriores		1			1	2	
Incisivos laterales cónicos		1		1		2	
Torus palatino	3	2	5	5	3	18	0.585
Úvula bifida					1	1	
Arco maxilar en forma de v	5	2	7	7	1	22	0.370
Paladar submucoso	1			1		2	
Bóveda palatina profunda	11	12	17	17	7	64	0.068

Fuente: Propia de los autores.

En la Tabla 5 se busca evaluar una posible asociación entre las variables antecedentes HLP en las familias y microformas extraorales e intraorales. Como se puede observar, el *p*-valor para los casos agenesia incisivo lateral superior, úvula bifida y bóveda palatina profunda es < 0.05 , lo que permite rechazar las hipótesis nulas y aceptar que existe relación entre dichas microformas y los antecedentes de HLP. En cuanto a las demás microformas específicas, el *p*-valor es mayor que el nivel de significancia (0.05), por lo que se descarta la asociación entre dichas microformas y los antecedentes HLP.

En la Tabla 6 observa que las microformas tanto intraorales como extraorales se presentan con mayor frecuencia en el primer grado de consanguinidad y con menor frecuencia en el segundo y en el tercer grado de consanguinidad respectivamente. Al 95% de confianza se acepta la hipótesis nula y se establece que no existen diferencias entre cada una de las microformas con el grado de consanguinidad. Sin embargo, al 90% existe relación entre paladar submucoso y bóveda palatina profunda, las cuales pertenecen a microformas intraorales con el grado de consanguinidad.

Tabla 5. Relación de los evaluados según tipo de microformas, por antecedentes HLP.

Tipo de Microformas	Microformas específicas	Total Evaluados	Antecedentes HLP		p valor
			Sí	No	
Extraorales	Asimetría nasal				
	Sí	44 (59.46)	9 (69.23)	35 (57.38)	0.429
	No	30 (40.54)	4 (30.77)	26 (42.62)	
	Labio fisurado microformado				
	Sí	0	0	0	*
	No	74 (100.00)	13 (100.00)	61 (100.00)	
Intraorales	Dientes supernumerarios				
	Sí	1 (1.35)	0	1 (1.64)	0.642
	No	73 (98.65)	13 (100.00)	60 (98.36)	
	Agenesia incisivo lateral superior				
	Sí	2 (2.70)	2 (15.38)	0	0.002
	No	72 (97.30)	11 (84.62)	61 (100)	
	Ausencia congénita de dientes anteriores				
	Sí	2 (2.70)	1 (7.69)	1 (1.64)	0.222
	No	72 (97.30)	12 (92.31)	60 (98.36)	
	Incisivos laterales cónicos				
	Sí	2 (2.70)	1 (7.69)	1 (1.64)	0.222
	No	72 (97.30)	12 (92.31)	60 (98.36)	
	Torus palatino				
	Sí	18 (24.32)	1 (7.69)	17 (27.87)	0.124
	No	56 (75.68)	12 (92.31)	44 (72.13)	
	Úvula bifida				
Sí	1 (1.35)	1 (7.69)	0 (0.00)	0.029	
No	73 (98.65)	12 (92.31)	61 (100.00)		
Arco maxilar en forma de V					
Sí	22 (29.73)	2 (15.38)	20 (32.79)	0.213	
No	52 (70.27)	11 (84.62)	41 (67.21)		
Paladar submucoso					
Sí	2 (2.70)	0	2 (3.28)	0.508	
No	72 (97.30)	13 (100.00)	59 (96.72)		
Bóveda palatina profunda					
Sí	64 (86.49)	9 (69.23)	55 (90.16)	0.045	
No	10 (13.51)	4 (30.77)	6 (9.84)		

Tabla 6. Relación del tipo de microformas de los evaluados con el grado de consanguinidad.

Tipo de Microformas	Microformas específicas	Global	Grado de consanguinidad			P valor	
			1er Grado	2do Grado	3er Grado		
Extraorales	Asimetría nasal						
	Sí	44 (59.46)	28 (56.00)	12 (66.67)	4 (66.67)	0.682	
	No	30 (40.54)	22 (44.00)	6 (33.33)	2 (33.33)		
	Labio fisurado microformado						
	Sí	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	*	
	No	74 (100.00)	50 (100.00)	18 (100.00)	6 (100.00)		
Intraorales	Dientes supernumerarios						
	Sí	1 (1.35)	1 (2.00)	0	0	0.784	
	No	73 (98.65)	49 (98.00)	18 (100.00)	6 (100.00)		
		Agenesia incisivo lateral superior					
		Sí	2 (2.70)	2 (4.00)	0	0	0.611
		No	72 (97.30)	48 (96.00)	18 (100.00)	6 (100.00)	
		Ausencia congénita de dientes anteriores					
		Sí	2 (2.70)	1 (2.00)	1 (5.56)	0	0.664
		No	72 (97.30)	49 (98.00)	17 (94.44)	6 (100.00)	
		Incisivos laterales cónicos					
		Sí	2 (2.70)	1 (2.00)	1 (5.56)	0	0.664
		No	72 (97.30)	49 (98.00)	17 (94.44)	6 (100.00)	
		Torus palatino					
		Sí	18 (24.32)	10 (20.00)	7 (38.89)	1 (16.67)	0.250
		No	56 (75.68)	40 (80.00)	11 (61.11)	5 (83.33)	
		Úvula bífida					
		Sí	1 (1.35)	0	1 (5.56)	0	0.207
		No	73 (98.65)	50 (100.00)	17 (94.44)	6 (100.00)	
		Arco maxilar en forma de V					
		Sí	22 (29.73)	14 (28.00)	7 (38.89)	1 (16.67)	0.526
		No	52 (70.27)	36 (72.00)	11 (61.11)	5 (83.33)	
		Paladar submucoso					
		Sí	2 (2.70)	1 (2.00)	0	1 (16.67)	0.080
	No	72 (97.30)	49 (98.00)	18 (100.00)	5 (83.33)		
	Bóveda palatina profunda						
	Sí	64 (86.49)	40 (80.00)	18 (100.00)	6 (100.00)	0.062	
	No	10 (13.51)	10 (20.00)	0	0		

*No se han calculado estadísticos porque la microforma extraoral: Labio fisurado microformado es una constante

Tabla 7. Relación entre el tipo de microformas de los evaluados y el tipo de hendidura del probando.

Tipo de Microformas	Microformas específicas	Total	Tipo de hendidura			P valor
			Labio	Labio/Paladar	Paladar	
Extraorales	Asimetría nasal					
	Sí	44 (59.46)	3 (37.50)	34 (60.71)	7 (70.00)	0.432
	No	30 (40.54)	5 (62.50)	22 (39.29)	3 (30.00)	
	Labio fisurado microformado					
	Sí	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	*
	No	74 (100.00)	8 (100.00)	56 (100.00)	10 (100.00)	
Intraorales	Dientes supernumerarios					
	Sí	1 (1.35)	0	1 (1.79)	0	0.950
	No	73 (98.65)	8 (100.00)	55 (98.21)	10 (100.00)	
	Agenesia incisivo lateral superior					
	Sí	2 (2.70)	0	2 (3.57)	0	0.871
	No	72 (97.30)	8 (100.00)	54 (96.43)	10 (100.00)	
	Ausencia congénita de dientes anteriores					
	Sí	2 (2.70)	0	2 (3.57)	0	0.871
	No	72 (97.30)	8 (100.00)	54 (96.43)	10 (100.00)	
	Incisivos laterales cónicos					
	Sí	2 (2.70)	0	2 (3.57)	0	0.871
	No	72 (97.30)	8 (100.00)	54 (96.43)	10 (100.00)	
	Torus palatino					
	Sí	18 (24.32)	2 (25.00)	9 (16.07)	7 (70.00)	0.004
	No	56 (75.68)	6 (75.00)	47 (83.93)	3 (30.00)	
	Úvula bífida					
	Sí	1 (1.35)	0	1 (1.79)	0	0.95
	No	73 (98.65)	8 (100.00)	55 (98.21)	10 (100.00)	
	Arco maxilar en forma de V					
	Sí	22 (29.73)	3 (37.50)	16 (28.57)	3 (30.00)	0.881
	No	52 (70.27)	5 (62.50)	40 (71.43)	7 (70.00)	
Paladar submucoso						
Sí	2 (2.70)	0	2 (3.57)	0	0.871	
No	72 (97.30)	8 (100.00)	54 (96.43)	10 (100.00)		
Bóveda palatina profunda						
Sí	64 (86.49)	8 (100.00)	50 (89.29)	6 (60.00)	0.052	
No	10 (13.51)	0	6 (10.71)	4 (40.00)		

*No se han calculado estadísticos porque Microforma extraoral: Labio fisurado microformado es una constante

En la Tabla 7 Se observa que las microformas intraorales y extraorales se presentan con mayor frecuencia en el labio y paladar hendido. Como se puede observar, en el caso del torus

palatino el p-valor es < 0.05 , por lo que se rechaza la hipótesis nula y se establece que existe relación entre esta microforma intraoral y el tipo de hendidura.

En la Tabla 8 se distribuyen las microformas específicas de los evaluados según el sexo, se observa que la asimetría nasal, el torus, arco maxilar en forma de V y bóveda palatina profunda se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino. Se muestra que para cada uno de los casos el p-valor es >0.05 , por lo que se acepta la hipótesis nula de que no existe relación entre las microformas y el sexo de los familiares.

Tabla 8. Relación de los evaluados según tipo de microformas, por sexo.

Tipo de Microformas	Microformas específica	Global	Sexo		P valor
			Femenino	Masculino	
Extraorales	Asimetría nasal				
	Sí	44 (59.46)	26 (56.52)	18 (64.29)	0.509
	No	30 (40.54)	20 (43.48)	10 (35.71)	
	Labio fisurado microformado				
	Sí	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	*
	No	74 (100.00)	46 (100.00)	28 (100.00)	
Intraorales	Dientes supernumerarios				
	Sí	1 (1.35)	0	1 (3.57)	0.197
	No	73 (98.65)	46 (100.00)	27 (96.43)	
	Agenesia incisivo lateral superior				
	Sí	2 (2.70)	1 (2.17)	1 (3.57)	0.719
	No	72 (97.30)	45 (97.83)	27 (96.43)	
	Ausencia congénita de dientes anteriores				
	Sí	2 (2.70)	1 (2.17)	1 (3.57)	0.719
	No	72 (97.30)	45 (97.83)	27 (96.43)	
	Incisivos laterales cónicos				
	Sí	2 (2.70)	1 (2.17)	1 (3.57)	0.719
	No	72 (97.30)	45 (97.83)	27 (96.43)	
	Torus palatino				
	Sí	18 (24.32)	12 (26.09)	6 (21.43)	0.651
	No	56 (75.68)	34 (73.91)	22 (78.57)	
	Úvula bífida				
	Sí	1 (1.35)	1 (2.17)	0	0.432
	No	73 (98.65)	45 (97.83)	28 (100.00)	
	Arco maxilar en forma de V				
	Sí	22 (29.73)	16 (34.78)	6 (21.43)	0.223
	No	52 (70.27)	30 (65.22)	22 (78.57)	
Paladar submucoso					
Sí	2 (2.70)	2 (4.35)	0	0.263	
No	72 (97.30)	44 (95.65)	28 (100.00)		
Bóveda palatina profunda					
Sí	64 (86.49)	42 (91.30)	22 (78.57)	0.12	
No	10 (13.51)	4 (8.70)	6 (21.43)		

*No se han calculado estadísticos porque Microforma extraoral: Labio fisurado microformado es una constante

5.2 **Discusión**

La hendidura de labio y/o paladar no sindrómica es un defecto ocasionado tanto por variantes genéticas como por factores ambientales, el aporte genético de la malformación puede presentarse por parte de uno o ambos padres y puede haber manifestaciones en estos como son las anomalías faciales y orales menores (1), estas manifestaciones son denominadas microformas. El estudio de las mismas es necesario porque está demostrado que las familias donde se presenta esta malformación tienen características faciales distintas a las familias donde los integrantes no presentan esta alteración (2).

En el presente trabajo de investigación se realiza una caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca, República Dominicana, de acuerdo a los hallazgos encontrados se acepta la hipótesis nula la cual expresa que no existe relación entre la presencia de microformas y el tipo de hendidura que presente el probando, ya que el estudio no arrojó resultados estadísticamente significativos al relacionar estas variables. No obstante, los resultados obtenidos muestran que las microformas de los evaluados se presentan con mayor frecuencia en las familias cuyo probando presenta la combinación de hendiduras (labio y paladar), esto podría sugerir, que si el estudio se realiza con una muestra de población más grande podría haber probabilidades de que los resultados sean significativos, así mismo, según estos datos se podría valorar que existe relación entre la severidad de la malformación y la cantidad de microformas presente en los familiares no afectados.

En este estudio se encontró un número significativo de familiares con asimetría nasal. Algunos estudios describen un exceso de asimetría de las fosas nasales y / o deformidades de la cavidad nasal en los padres no afectados de la descendencia afectada por la hendidura, esta tendencia no fue observada por Mills et al. (95) midieron las fosas nasales en los padres no afectados y no encontraron ninguna evidencia de una mayor asimetría en comparación con los controles, en ese mismo orden Farkas y Cheung (96) demostraron que la asimetría de las fosas nasales es relativamente común en la población general, lo que sugiere que pueden

ser necesarias muestras grandes para discriminar estadísticamente entre los padres no afectados y los controles. Aunque estos resultados son contradictorios, está claro que existe una relación entre la asimetría nasal y la hendidura de labio y/o paladar no sindrómica, que refleja un patrón para las familias que presentan dicha patología.

Las microformas intraorales que se presentan con mayor frecuencia en esta investigación son la bóveda palatina profunda, el arco maxilar en forma de V, torus palatino y anomalías dentales como agenesia de dientes anteriores e incisivos laterales cónicos, estos resultados no fueron estadísticamente significativos, esto demuestra que los resultados guardan relación con el trabajo realizado por Howe et al. (10), donde se sostiene que no existe diferencia significativa entre las características faciales y orales encontradas en los padres y/o familiares de los afectados y los de los casos controles. Del mismo modo, el estudio realizado por Anderson y Moss (97), sobre anomalías dentales en padres de niños que presentaban la hendidura y no encontraron evidencias para apoyar la hipótesis de que la ausencia congénita de incisivos laterales sea una microforma y no hubo diferencias entre la incidencia de anomalías dentales de la población sin hendiduras con la población con hendidura. Durante la realización de este estudio se presentó una limitante que dificulta el análisis y la interpretación de los resultados obtenidos, el tamaño de la muestra, que era relativamente pequeña y se sugiere estudiar en una mayor población para evaluar la relación que existe entre las microformas intraorales y la patología, así mismo, destacar que ciertas microformas como: la bóveda palatina, el torus y el arco maxilar en forma de V presentan una relación con la hendidura debido a la gran parte de los familiares en que se visualizaron.

Cuando se relacionó las microformas encontradas según el sexo de los familiares evaluados, se presentó un mayor número de microformas en el sexo femenino, esto no quiere decir que estas variables estén asociadas, ya que los resultados estadísticos no fueron significativos al relacionar el sexo con la aparición de microformas. Cabe destacar que no se ha encontrado en la literatura ningún estudio donde se hayan relacionado estas variables, por lo cual no se ha podido hacer ninguna comparación, pero se sugiere seguir estudiando para comprobar si existe posible asociación entre el sexo de los familiares y las microformas, como lo demuestra este estudio.

En cuanto al grado de consanguinidad, este se define como las relaciones entre las diferentes generaciones de una familia y la distancia que existe de un familiar directo a otro. Este estudio sugiere que las microformas estudiadas en los evaluados se presentan con mayor frecuencia en el primer grado de consanguinidad, es decir, el mayor número de microformas se encuentra en padres, madres y hermanos de los probandos, estos resultados no fueron estadísticamente significativos exceptuando el paladar submucoso y la bóveda palatina profunda las cuales sí revelaron tener relación estadísticamente significativa con el grado de consanguinidad. En la literatura no se ha plasmado ningún estudio acerca del grado de consanguinidad asociado a microformas, pero diversas investigaciones si han estudiado a padres, madres y hermanos de afectados con hendidura de labio y/o paladar no sindrómico, los cuales conforman el primer grado de consanguinidad, como es el caso del estudio realizado por Howe et al. (10), estudiaron anomalías dentales, las cuales se consideran microformas intraorales en esta investigación; en los padres, madres y hermanos de niños afectados, los hallazgos de este estudio arrojaron que la mayoría de las familias afectadas no tienen un mayor riesgo genético de anomalías dentales que la población en general y que la mayor prevalencia de anomalías en los casos es principalmente consecuencia de la hendidura. Aunque los resultados obtenidos con esta variable no fueron significativos, se sugiere una posible asociación entre el grado de consanguinidad y la etiología genética, ya que los familiares pertenecientes a este grado presentan un mayor número de microformas intraorales (anomalías dentales) en comparación con el segundo y tercer grado de consanguinidad.

Son necesarios otros estudios para determinar la relación entre la asimetría nasal, torus palatino, bóveda palatina profunda y maxilar en forma de V y la hendidura labial y/o palatina no sindrómica para determinar un patrón en las familias afectadas y así ayudar a delimitar las familias que tienen mayor probabilidad de padecer la patología. Este estudio puede servir como guía para posteriores investigaciones que analicen una población más numerosa y tomen una muestra más precisa, incluyendo mediciones cefalométricas y así incluir en futuras investigaciones las microformas que no se toman en cuenta en el presente trabajo; como por ejemplo el aumento o disminución de los tercios faciales y asimetrías faciales. Además, este

y posteriores estudios que se realicen podrían ayudar a crear un fenotipo facial para las familias afectadas.

5.3 Conclusiones

Esta investigación tenía el propósito de identificar las microformas craneofaciales existentes en las familias con hendidura de labio y/o paladar, en este ámbito se llegó a la conclusión de que, si existe una relación entre las características fenotípicas de las familias y la hendidura del probando, de acuerdo a los hallazgos encontrados en función de los objetivos propuestos se expresan los siguientes enunciados:

- El tipo de microforma extraoral que se presenta con mayor frecuencia es la asimetría nasal.
- Los tipos de microformas intraorales que se presentan con mayor frecuencia son la bóveda palatina profunda, arco maxilar en forma de V y torus palatino.
- El primer grado de consanguinidad, el cual corresponde a padres, madres y hermanos, es en donde se presenta el mayor número de microformas.
- Los familiares cuyo probando presentan labio y paladar hendido muestran mayor frecuencia de microformas, no obstante, este resultado no es estadísticamente significativo.
- Ausencia de relación entre las microformas y sexo en el que se presentan.

Además de estar apoyado con la literatura, en este trabajo se demuestra que esta serie de microformas están relacionadas con las familias afectadas y que estos podrían tener un fenotipo distintivo como también sugiere una estrecha relación entre la gravedad de la hendidura y el número de microformas presentes en las familias estudiadas.

Aunque los resultados obtenidos en esta investigación en su mayoría no fueron estadísticamente significativos, los datos obtenidos sugieren que las microformas deben ser tomadas en cuenta para determinar la probabilidad que tiene una familia de sufrir hendidura de labio y/o paladar no sindrómica a partir de la descripción de fenotipos específicos, además de servir como base para futuros estudios que ayuden a tener un patrón de microformas para familias afectadas por esta malformación y a la diferenciación de las características fenotípicas de una familia afectada.

5.4 Recomendaciones

Dado que este estudio ha sido un trabajo exploratorio parte de una línea de investigación que continuará en desarrollo, como recomendación para estudios futuros se aconseja comparar el grupo afectado con un grupo control y así se podría comparar los familiares de niños que no presenten la malformación con los familiares de niños con hendidura de labio y/o paladar y caracterizar fenotipos dominicanos.

De igual forma en posteriores estudios que se realicen se debería trabajar con análisis cefalométrico para poder estudiar los tercios faciales y abundar en otras microformas faciales vistas en la revisión de literatura.

Se sugiere dar seguimiento al estudio de microformas donde se pueda obtener una muestra mayor a la de este estudio y utilizar datos y protocolo usado en este estudio y relacionar con el análisis genético de las familias del proyecto “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido no sindrómico con patrón de herencia dominante”, a cargo de las asesoras de este trabajo de grado.

Referencias bibliográficas

1. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* [Internet]. enero de 2004 [citado 21 de junio de 2021];26(1):7-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14994877/>.
2. Rosenfield Seeger SM, Barreto Colmenares AE, Herrera Landáez GA, Otero Mendoza LM, Martínez Rueda MC. Características fenotípicas faciales y asimetrías de huellas dactilares, en padres de niños con fisura labial y/o palatina no sindrómica, como factor de riesgo de fisura en su descendencia. *Univ Odontol* [Internet]. 2014 [citado 1 de mayo de 2021];33(70):51-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.UO33-70.cffh> Recibido para publicación: 06/06/2013 Aceptado para publicación: 30/01/2014 Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>.
3. De las Nieves M, Guerra M. Prevalencia de Hendiduras de labio y/o palatinas en los pacientes que acudieron al Centro de Investigación y Atención a Pacientes con Malformaciones Craneofaciales y Prótesis Maxilofacial durante los años 2000-2012. *Acta Odontológica Venez* [Internet]. 2013 [citado 30 de abril de 2021];51(3). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/3/art-11/>.
4. Mossey PA, Batra P, McIntyre GT. The parental dentocraniofacial phenotype - An orofacial clefting microform. *Cleft Palate-Craniofacial J* [Internet]. enero de 2010 [citado 27 de abril de 2021];47(1):22-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078200/>.
5. Nagle E, Teibe U, Balode I. Craniofacial morphology in parents of cleft children and healthy individuals. Vol. 8, Department of Medical Biology and Genetics. 2006.
6. Zambrano J, Lopez. J, Azucena. M, Rojas N. Estudio comparativo del análisis cefalométrico postero anterior de padres con hijos con labio y/o paladar hendido no sindrómico y de padres con hijos sin hendidura. *UstaSalud* [Internet]. 2006 [citado 27 de abril de 2021];5(1):1-11. Disponible en: http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/ustasalud_odontologia/article/view/1818.
7. Weinberg S, Naidoo S, Bardi K, Brandon C, Neiswanger K, Resick J, et al. Face shape

- of unaffected parents with cleft affected offspring: Combining three-dimensional surface imaging and geometric morphometrics. *Orthod Craniofacial Res* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 27 de abril de 2021];12(4):271-81. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2765674/](#).
8. Neiswanger K, Chirigos KW, Klotz CM, Cooper ME, Bardi KM, Brandon CA, et al. Whorl patterns on the lower lip are associated with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 27 de abril de 2021];149(12):2673-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921634/>.
 9. Miller SF, Weinberg SM, Nidey NL, Defay DK, Marazita ML, Wehby GL, et al. Exploratory genotype-phenotype correlations of facial form and asymmetry in unaffected relatives of children with non-syndromic cleft lip and/or palate. *J Anat* [Internet]. junio de 2014 [citado 27 de abril de 2021];224(6):688-709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738728/>.
 10. Howe BJ, Cooper ME, Vieira AR, Weinberg SM, Resick JM, Nidey NL, et al. Spectrum of dental phenotypes in nonsyndromic orofacial clefting. *J Dent Res* [Internet]. 3 de julio de 2015 [citado 27 de abril de 2021];94(7):905-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082386/>.
 11. Boyce JO, Raj S, Sanchez K, Marazita ML, Morgan AT, Kilpatrick N. Speech Phenotyping in Unaffected Family Members of Individuals With Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 27 de abril de 2021];56(7):867-76. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1055665618823936>.
 12. Pineda Villadiego S. Patrón de herencia del labio y/o paladar hendido no sindrómico en pacientes que asisten a la fundación niños que ríen, República Dominicana. Universidad Nacional de Colombia, facultad de odontología, Bogotá Colombia. 2017.
 13. Ramirez A, Joaquín B. Patrón de herencia relacionado a factores sociales y biológicos en pacientes con labio y / o paladar hendido no sindrómico de la “ Fundación niños que rí en ” República Dominicana . 2018.
 14. De León N, Mejía K, Romero R, Silva G. Diagnóstico clínico-radiográfico de malformaciones dentarias en niños de 6 a 12 años de edad con hendiduras de labio y/o

- paladar, no sindrómicos de la Fundación Niños que Ríen, Moca, República Dominicana [Internet]. Repositorio institucional UNPHU. 2018 [citado 27 de abril de 2021]. p. 1-84. Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/1082?show=full>.
15. Serrano CA, Ruiz JM, Quiceno LF, Rodríguez MJ. Labio y/o paladar hendido. Una revisión. *UstaSalud* [Internet]. 2009 [citado 27 de abril de 2021];8(1):52. Disponible en: http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/ustasalud_odontologia/article/view/1180.
 16. Sharma PK , Kharbanda OP. Role of programmed cell death in dental anomalies associated with cleft lip and palate. *Med Hypotheses* [Internet]. 1991 [citado 25 de agosto de 2021];36(1):98-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1766422/>.
 17. Leslie EJ, Carlson JC, Cooper ME, Christensen K, Weinberg SM, Marazita ML. Exploring subclinical phenotypic features in twin pairs discordant for cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 27 de abril de 2021];54(1):90-3. Disponible en: </pmc/articles/PMC4987268/>.
 18. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* [Internet]. 3 de mayo de 2011 [citado 27 de abril de 2021];12(3):167-78. Disponible en: </pmc/articles/PMC3086810/>.
 19. Rodríguez J. Morfogénesis embrionaria somática y faríngea: cara y cuello. *Acta Odontológica Venez* [Internet]. 2018 [citado 27 de junio de 2021];56(1):11-9. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2018/1/art-9/>.
 20. Revuelta R, Reproducción Humana Artículo De Revisión PY. La cavidad bucal del nacimiento a la infancia: Desarrollo, patologías y cuidados. *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. 2009 [citado 1 de mayo de 2021];23(2):82-9. Disponible en: www.medigraphic.com.
 21. Nazer H J, Ramírez R MC, Cifuentes O L. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. mayo de 2010 [citado 27 de junio de 2021];138(5):567-72. Disponible en:

- http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
22. Gutiérrez Guerra I, Valenzuela Rivera O. Alteraciones de Número en Dentición de Pacientes entre 2 y 12 Años de Edad con Disrafias Labio Alvéolo Palatina Atendidos en la Unidad de Odontopediatría del Hospital Regional Antofagasta, Chile. *Int J Odontostomatol* [Internet]. diciembre de 2014 [citado 27 de junio de 2021];8(3):481-90. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2014000300025&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
 23. López Serna N. Intestino primitivo: desarrollo de la cara . En: *Biología del desarrollo* [Internet]. primera edición. España: McGraw hill; 2012 [citado 7 de mayo de 2021]. p. 113-8. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1476§ionid=95224519>.
 24. Llamas Alafonso. Atlas de anatomía humana. Cabeza, cuello y miembro superior - Johannes Sobotta - Google Libros [Internet]. 21.^a ed. Putz R, Pabst R, editores. Editorial médica panamericana. 2000 [citado 27 de junio de 2021]. 75-77 p. Disponible en: <https://books.google.cl/books/about/Sobotta.html?id=KTdGKgAACAAJ>.
 25. Aguilar F, Aguilar J. Influencia del asma en la cavidad oral en niños. 2017;1-37.
 26. Merán G, Masgoret E, Ramos A. Cavidad oral y faringea. En: *Libro virtual de formación en ORL* [Internet]. [citado 27 de junio de 2021]. p. 18. Disponible en: [https://seorl.net/PDF/Cavidad oral faringe esofago/070 - semiología y exploración clínica de la cavidad oral y la faringe.pdf](https://seorl.net/PDF/Cavidad%20oral%20faringe%20esofago/070%20-%20semiología%20y%20exploración%20clínica%20de%20la%20cavidad%20oral%20y%20la%20faringe.pdf).
 27. De ferraris M, Muñoz A. Cavidad bucal. *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental*. 2009. 6-7 p.
 28. Revuelta R. La cavidad bucal del nacimiento a la infancia: Desarrollo, patologías y cuidados. *Rev Perinatol y Reprod humana* [Internet]. 22 de diciembre de 2009 [citado 7 de mayo de 2021];23(2):82-9. Disponible en: www.medigraphic.com.
 29. Fletcher F. Pediatric dentistry: infancy through adolescence. *Br Dent J* [Internet]. 7 de junio de 2013 [citado 7 de mayo de 2021];214(11):602-602. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2013.579>.

30. Nolasco H. Desarrollo embriológico de la lengua, paladar y maxilares. Imbiomed [Internet]. 2012 [citado 27 de junio de 2021];8(95):11. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=86695>.
31. Vasquez L, Martínez S, Méndez J. Histogénesis del esmalte dentario. consideraciones generales. Arch médico camaguey [Internet]. 2007 [citado 29 de junio de 2021];11(3):23-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000300015.
32. Moreira AN, Magalhães CS de, Ferreira RC, Vitorino N de S. Enfermedad periodontal en el paciente con hendidura del labio y/o paladar: una revisión de la literatura. 2005;1-5.
33. Bedón M, Villota L. labio y paladar hendido: Tendencias actuales en el manejo exitoso. Caldas, Colombia; 2012 jun.
34. Cisneros G, Castellano B, Romero L. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con malformaciones labiopalatinas . medisan [Internet]. 2013 [citado 30 de abril de 2021];17(7):10-39. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v17n7/san02177.pdf>
35. Población U, Magdalena D, Colombiano M, Prada Flórez AM, Eljach Sánchez GM, Caballero Barbosa V, et al. Factores ambientales asociados con labio o paladar hendido no sindrómico. UstaSalud. mayo de 2014;18-25.
36. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F, et al. Maternal smoking and oral clefts the role of detoxification pathway genes. Epidemiology [Internet]. julio de 2008 [citado 30 de abril de 2021];19(4):606-15. Disponible en: </pmc/articles/PMC5560035/>.
37. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. Am J Epidemiol [Internet]. octubre de 2007 [citado 30 de abril de 2021];166(7):775-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609516/>.
38. Colas Costa R. Prevalencia del labio y del paladar fisurados en pacientes, de la provincia guantanamo, 1975 - 1984. Rev Cubana Estomatol [Internet]. abril de 1990 [citado 30 de abril de 2021];27(2):226-36. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-cubana-de->

- estomatologia/articulo/prevalencia-del-labio-y-del-paladar-fisurados-en-pacientes-de-la-provincia-guantanamo-1975-1984.
39. Soto E, Baez R, Ghanem A, Cedeño J, Maza W. Labio y paladar hendidos. *Acta odontológica Venez* [Internet]. 2000 [citado 30 de abril de 2021];38(3). Disponible en: https://www.actaodontologica.com/ediciones/2000/3/labio_paladar_hendidos.asp
 40. Rossell-Perry P. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa outreach surgical center Lima, Perú. *Acta Med Per*. 2006;23(2):59.
 41. Galinier P, Rerrie B, Esclassan R, Pomar P, Noirrit-Esclassan E. Placas palatinas en el lactante portador de una fisura labio maxilar [Internet]. Elsevier. 2005 [citado 30 de abril de 2021]. p. 22-66. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/protesis/placas_palatinas.pdf
 42. Rodriguez L, Santos M, Medina A. Torus y exostosis óseas. Revisión de la literatura. *Acta Odontológica Venez* [Internet]. 1999 [citado 30 de abril de 2021];37(2). Disponible en: https://www.actaodontologica.com/ediciones/1999/2/torus_exostosis_oseas.asp
 43. Morrison MD, Tamimi F. Oral tori are associated with local mechanical and systemic factors: A case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. enero de 2013 [citado 30 de abril de 2021];71(1):14-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010373/>
 44. Seah YH. Torus palatinus and torus mandibular is: A review of the literature. *Aust Dent J* [Internet]. 1 de octubre de 1995 [citado 30 de abril de 2021];40(5):318-21. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1834-7819.1995.tb04820.x>
 45. Meza Flores JL. Cavidad Oral: Torus palatinus y Torus mandibularis. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. octubre de 2004 [citado 30 de abril de 2021];24(4):343-8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292004000400007
 46. Hegtvedt AK, Terry BC, Burkes EJ, Patty SR. Skin graft vestibuloplasty exostosis. A report of two cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol* [Internet]. febrero de 1990 [citado 30 de abril de 2021];69(2):149-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2304738/>

47. Antoniadou DZ, Belazi M, Papanayiotou P. Concurrence of torus palatinus with palatal and buccal exostoses: Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. mayo de 1998 [citado 30 de abril de 2021];85(5):552-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9619673/>
48. Nolte A, Schirren CG. Torus mandibularis. *Hautarzt* [Internet]. junio de 1997 [citado 30 de abril de 2021];48(6):414-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001050050604>
49. Walker D, Mayhall T, Kurys-Kos N. Tori mandibularis: a case report and review of the literature - PubMed. *PubMed* [Internet]. diciembre de 1995 [citado 30 de abril de 2021];61(12):1057-8-1063-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536198/>
50. Carmona L. Diente cónico: presentación de dos casos. *Rev Médica Risaralda* [Internet]. julio de 2014 [citado 1 de mayo de 2021];20(2):125-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672014000200010
51. Arboleda L, Echeverri J, Restrepo L, Marín M, Vásquez G, Gómez J, et al. Agnesia dental: revisión bibliográfica y reporte de dos casos clínicos. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia* [Internet]. 2006 [citado 30 de abril de 2021];18(1):47-54. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/2774>
52. Díaz-Pérez R, Echaverry-Navarrete RA. Agnesia en dentición permanente Agnesis in permanent dentition. *Rev salud pública*. 2009;11(6):961-9.
53. Kirac D, Eraydin F, Avcilar T, Ulucan K, Özdemir F, Guney AI, et al. Effects of PAX9 and MSX1 gene variants to hypodontia, tooth size and the type of congenitally missing teeth. *Cell Mol Biol* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 1 de mayo de 2021];62(13):78-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040065/>
54. Espinal Botero G, Alexánder Manco Guzmán H, Méndez GA, Pino LC, Esteban J, Giraldo R, et al. Estudio retrospectivo de anomalías dentales y alteraciones óseas de maxilares en niños de cinco a catorce años de las clínicas de la facultad de odontología de la universidad de antioquía. *Scielo*. 2009;21(1):50-64.
55. Almeida RR de, Morandini ACF, Almeida-Pedrin RR de, Almeida MR de, Castro refr, Insabralde NM. A multidisciplinary treatment of congenitally missing maxillary

- lateral incisors: A 14-year follow-up case report. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2014 [citado 1 de mayo de 2021];22(5):465-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466480/>
56. Flores C, Ponciano F, Gutierréz J. tratamiento de ortodoncia en pacientes con agenesia de incisivos laterales superiores. *Rev Tamé* [Internet]. abril de 2019 [citado 1 de mayo de 2021];7(21):842-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/tame/tam-2019/tam1921i.pdf>
 57. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. 1 de junio de 2000 [citado 1 de mayo de 2021];117(6):650-6. Disponible en: <http://www.ajodo.org/article/S0889540600701739/fulltext>
 58. Silveira GS, Mucha JN. Agensis of Maxillary Lateral Incisors: Treatment Involves Much More Than Just Canine Guidance. *Open Dent J* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 1 de mayo de 2021];10(1):19-27. Disponible en: </pmc/articles/PMC4780478/>
 59. Poulet H, Poulet C. Incisor agenesis: paradigm shift. A study of an orthodontic population. Clinical cases. *J Dentofac Anomalies Orthod* [Internet]. 2 de septiembre de 2014 [citado 1 de mayo de 2021];17(4):412. Disponible en: <http://www.jdao-journal.org/10.1051/odfen/2014019>
 60. Robertsson S, Mohlin B. The congenitally missing upper lateral incisor. a retrospective study of orthodontic space closure versus restorative treatment. *Eur J Orthod* [Internet]. diciembre de 2000 [citado 1 de mayo de 2021];22(6):697-710. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11212605/>
 61. Abu-Hussein M, Watted N, Abdulgani azzaldeen. Managing congenitally missing lateral incisors with single tooth implants [arab american university. *Dent oral craniofacial Res* [Internet]. julio de 2016 [citado 1 de mayo de 2021];2(4):318-24. Disponible en: <https://www.aaup.edu/publication/nezar.watted/article/managing-congenitally-missing-lateral-incisors-single-tooth-implants>
 62. De Rábago J, Tello AI. Carillas de porcelana como solución estética en dientes anteriores: informe de doce casos. *rcoe* [Internet]. mayo de 2005 [citado 3 de mayo de 2021];10(3):273-82. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-

123X2005000300003.

63. Brin I, Becker A, Shalhav M. Position of the maxillary permanent canine in relation to anomalous or missing lateral incisors: A population study. *Eur J Orthod* [Internet]. febrero de 1986 [citado 3 de mayo de 2021];8(1):12-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3456897/>
64. Izgi AD, Ayna E. Direct restorative treatment of peg-shaped maxillary lateral incisors with resin composite: A clinical report. *J Prosthet Dent* [Internet]. junio de 2005 [citado 3 de mayo de 2021];93(6):526-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942612/>
65. Claman L, Alfaro MA, Mercado A. An interdisciplinary approach for improved esthetic results in the anterior maxilla. *J Prosthet Dent* [Internet]. enero de 2003 [citado 3 de mayo de 2021];89(1):1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589277/>
66. Sedano H, Ocampo F, Naranjo M. Multiple dens invaginatus, mulberry molar and conical teeth. Case report and genetic considerations - PubMed. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 1 de febrero de 2009 [citado 3 de mayo de 2021];14(2):69-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179952/>
67. Scarpelli A, Sales A, Compart T, Batista J, Almaidida I. Seven-year follow-up of esthetic alternative for the restoration of peg-shaped incisors: a case study of identical twins - PubMed. *Gen Dent* [Internet]. enero de 2008 [citado 3 de mayo de 2021];56(1):74-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254565/>
68. Oropeza Murillo MP. Dientes supernumerarios. Reporte de un caso clínico. *Rev Odontológica Mex* [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 1 de mayo de 2021];17(2):91-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-odontologica-mexicana-90-articulo-dientes-supernumerarios-reporte-un-caso-S1870199X13720226>
69. Sierra F, Peral G, Vásquez S, Brito T. Manejo de paciente son retención de incisivo central permanente causada por mesiodens. *Rev Oral* [Internet]. 2007 [citado 1 de mayo de 2021];8(26):410-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/oral/ora-2007/ora0726d.pdf>
70. Jes PM, Huamani-Echaccaya L. Supernumerarios múltiples no sindrómicos en dentición permanente . Reporte de caso. *Rev estomatológica Heridiana*.

- 2020;30(4):302-7.
71. Cruz EA. Clasificación de dientes supernumerarios: revisión de literatura
Supernumerary teeth classification: a literature review. Rev estomatológica.
2014;22(1):38-42.
 72. Salcido J, Hernández F, Garcés M. Frecuencia de dientes supernumerarios en una
población Mexicana. Med oral patol oral cir bucal [Internet]. diciembre de 2004
[citado 29 de junio de 2021];9(5):91-6. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-44472004000500005&script=sci_arttext&tlng=pt
 73. Deng-gao L, Wan-lin Z, Zu-yan Z, Yun-tan W, Xu-chen M. Three-dimensional
evaluations of supernumerary teeth using cone-beam computed tomography for 487
cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet]. marzo de 2007
[citado 25 de agosto de 2021];103(3):403-11. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321454/>
 74. Wharton P, Mowrer DE. Prevalence of Cleft Uvula among School Children in
Kindergarten through Grade Five. Cleft Palate-Craniofacial J [Internet]. enero de 1992
[citado 1 de mayo de 2021];29(1):10-4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1547244/>
 75. Rivron RP. Bifid uvula: Prevalence and association in otitis media with effusion in
children admitted for routine otolaryngological operations. J Laryngol Otol [Internet].
1989 [citado 1 de mayo de 2021];103(3):249-52. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2784825/>
 76. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA,
Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management.
Genet Med [Internet]. agosto de 2014 [citado 1 de mayo de 2021];16(8):576-87.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577266/>
 77. Yuan Y, Tang W, Jiang M, Tao X. Palatal lesions: Discriminative value of
conventional MRI and diffusion weighted imaging. Br J Radiol [Internet]. 1 de febrero
de 2016 [citado 1 de mayo de 2021];89(1059). Disponible en:
</pmc/articles/PMC4986503/>
 78. Olaechea M, Sovero A, Gutiérrez F. Evaluación anatómica del paladar blando

- mediante resonancia magnética: Artículo de revisión. *Rev estomatológica Hered* [Internet]. julio de 2018 [citado 1 de mayo de 2021];28(3):201-12. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552018000300009
79. Ysunza A, Pamplona MC, Silva A, Martínez P, Mendoza M, Molina F, et al. Cirugía del paladar hendido submucoso. Comparación de dos técnicas. *An otorrinolaringol mex* [Internet]. 2000 [citado 1 de mayo de 2021];45(3):103-8. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/artemisa/2000/r01/n03/a02.htm>
 80. de la Teja Ángeles E, Elías Madrigal G, Durán Gutiérrez A. Diagnóstico de paladar hendido submucoso. Características clínicas e informe de caso. *Acta Pediatr Mex*. 2006;27(1):19-23.
 81. Nieto Perea P, Quiñones JA, Meneses López A. Determinación de la profundidad del paladar en niños con respiración bucal de 6-8 años de edad. *Rev Estomatol Hered*. 2005;15(1):50-3.
 82. Hussein WKA, Baker SR, Ismail AS, Elwany S. Crooked nose: The asymmetric face. *Egypt J Ear, Nose, Throat Allied Sci*. 1 de noviembre de 2015;16(3):237-42.
 83. Okur E, Yildirim I, Aydogan B, Kilic MA. Outcome of surgery for crooked nose: An objective method of evaluation. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. julio de 2004 [citado 3 de mayo de 2021];28(4):203-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599531/>
 84. Pontius AT, Leach JL. New techniques for management of the crooked nose. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. 2004 [citado 3 de mayo de 2021];6(4):263-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262722/>
 85. Vuyk H. A review of practical guidelines for correction of the deviated, asymmetric nose - PubMed. *Int Rhinol Soc* [Internet]. mayo de 2012 [citado 3 de mayo de 2021];38(2):72-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953845/>
 86. Zhang C, Miller SF, Roosenboom J, Wehby GL, Moreno Uribe LM, Hecht JT, et al. Soft tissue nasal asymmetry as an indicator of orofacial cleft predisposition. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 3 de mayo de 2021];176(6):1296-303. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5992056/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303030/)
 87. Fukuhara T. Nostril asymmetry a microform of cleft lip and palate? *Showa Shigakkai*

- Zasshi. septiembre de 1987;7(2):141-6.
88. Fraser FC, Pashayan H. Relation of face shape to susceptibility to congenital cleft lip. A preliminary report. J Med Genet [Internet]. 1970 [citado 3 de mayo de 2021];7(2):112-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1468814/>
 89. Koh KS, Hwang CH, Kim EK. Modified design of Cupid's bow in the repair of unilateral microform cleft lip: In case of deficient distance between the midline and the cleft side Cupid's bow peak. J Craniofac Surg [Internet]. septiembre de 2009 [citado 1 de mayo de 2021];20(5):1367-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19816258/>
 90. Amarillas E, Metlich M. Microforma de fisura labial superior incompleta unilateral. Reporte de un caso. Rev ADM [Internet]. abril de 2018 [citado 1 de mayo de 2021];75(5):278-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2018/od185h.pdf>
 91. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Genética en medicina [Internet]. 7.^a ed. 2008 [citado 29 de junio de 2021]. 115-137 p. Disponible en: <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=wm#inbox/FMfcgzGkXwNbDrCIDTIGkBP MbqHGgCJM?compose=new&projector=1>
 92. Gonzalez-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades de base genética. An Sis San Navarra [Internet]. 2008 [citado 27 de junio de 2021];31(2):105-26. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008
 93. López I, Figueroa A. Estudio de la Herencia Poligénica. [Internet]. Revista y boletines científicos. 2014 [citado 29 de junio de 2021]. p. 52-63. Disponible en: <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n4/p1.html>
 94. Manzini JL. declaración de helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioeth [Internet]. diciembre de 2000 [citado 25 de agosto de 2021];6(2):321-34. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
 95. Mills L, Niswander J, Mazaheri M, Brunelle J. Minor oral and facial defects in relatives of oral cleft patients. Angle Orthod [Internet]. 1968 [citado 2 de septiembre

de 2021];38(3):199-204. Disponible en: [https://watermark.silverchair.com/0003-3219\(1968\)038_0199_moafdi_2_0_co_2.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA0wwggNIBgkqhkiG9w0BBwagggM5MIIDNQIBADCCAy4GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMk5yhjBGnyv6DyFZDAgEQgIIC_-Vkydeh3FnTjqVGHvKl8SScuSvebynB6F1fqBbhWrogxpoMy7q2dvEdbadoEHp99brbkA_PXnSsSxZqDQ1Q-4asI_9GIF-gOp_RkEcZO5Agwh5AmvCZjuFHrmXQHuhL8GyWNbH0eKiGMhM3-64kJkYRzfd1PrP2AlaDJS89uNDmmwvX7siWFTSuQR1crM18bdFMI1dIxcMby3AQipAYHzpnGHwyVIc0sSji_IQl183VVbVTc6Hkg6Ib4uX34ml3uq0](https://watermark.silverchair.com/0003-3219(1968)038_0199_moafdi_2_0_co_2.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA0wwggNIBgkqhkiG9w0BBwagggM5MIIDNQIBADCCAy4GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMk5yhjBGnyv6DyFZDAgEQgIIC_-Vkydeh3FnTjqVGHvKl8SScuSvebynB6F1fqBbhWrogxpoMy7q2dvEdbadoEHp99brbkA_PXnSsSxZqDQ1Q-4asI_9GIF-gOp_RkEcZO5Agwh5AmvCZjuFHrmXQHuhL8GyWNbH0eKiGMhM3-64kJkYRzfd1PrP2AlaDJS89uNDmmwvX7siWFTSuQR1crM18bdFMI1dIxcMby3AQipAYHzpnGHwyVIc0sSji_IQl183VVbVTc6Hkg6Ib4uX34ml3uq0)

96. Farkas L, Cheung G. Nostril asymmetry: microform of cleft lip palate an anthropometrical study of healthy north american caucasiansn. J Showa Univ Dent Soc. septiembre de 1987;7(2):141-6.
97. Anderson PJ, Moss AL. Dental findings in parents of children with cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J [Internet]. septiembre de 1996 [citado 26 de agosto de 2021];33(5):436-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8891376/>.

Anexos

Anexo 1. Nomenclatura árbol genealógico

	Male	Female	Gender not specified	Comments
1. Individual	 b. 1925	 30y	 4 mo	Assign gender by phenotype (see text for disorders of sex development, etc.). Do not write age in symbol.
2. Affected individual				Key/legend used to define shading or other fill (e.g., hatches, dots, etc.). Use only when individual is clinically affected. With ≥ 2 conditions, the individual's symbol can be partitioned accordingly, each segment shaded with a different fill and defined in legend.
				
3. Multiple individuals, number known				Number of siblings written inside symbol. (Affected individuals should not be grouped).
4. Multiple individuals, number unknown or unstated				"n" used in place of "?".
5. Deceased individual	 d. 35	 d. 4 mo	 d. 60's	Indicate cause of death if known. Do not use a cross (†) to indicate death to avoid confusion with evaluation positive (+).
6. Consultand				Individual(s) seeking genetic counseling/testing.
7. Proband				An affected family member coming to medical attention independent of other family members.
8. Stillbirth (SB)	 SB 28 wk	 SB 30 wk	 SB 34 wk	Include gestational age and karyotype, if known.
9. Pregnancy (P)	 LMP: 7/1/2007 47,XY,+21	 20 wk 46,XX		Gestational age and karyotype below symbol. Light shading can be used for affected; define in key/legend.
Pregnancies not carried to term		Affected	Unaffected	
10. Spontaneous abortion (SAB)		 17 wks female cystic hygroma	 < 10 wks	If gestational age/gender known, write below symbol. Key/legend used to define shading.
11. Termination of pregnancy (TOP)		 18 wks 47,XY,+18		Other abbreviations (e.g., TAB, VTOP) not used for sake of consistency.
12. Ectopic pregnancy (ECT)			 ECT	Write ECT below symbol.

Anexo 2. Hoja para creación de árbol genealógico **Árbol Genealógico**

Fecha: __/__/____

Nombre probando: _____ **ID:** _____

Nombre del clínico: _____

Anexo 3. Ficha clínica para identificación de microformas

Caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca, República Dominicana

Ficha clínica

Fecha __/__/____

ID familia _____

DATOS PERSONALES

Probando: ____ Familiar: ____

Si es familiar, especificar nexo sanguíneo con el probando: _____

Nombre: _____ Apellidos: _____

Edad: _____ Sexo: F__ M__ Teléfono: _____

Dirección: _____

1. FOTOGRAFÍAS

Fotografías extraorales

Fotografía frontal ID: _____

Fotografía de perfil derecha ID: _____

Fotografía de perfil izquierda ID: _____

Fotografías intraorales

Fotografía arcada inferior ID: _____

Fotografía arcada superior ID: _____

Fotografía lateral derecha ID: _____

Fotografía lateral izquierda ID: _____

Fotografía frontal ID: _____

Fotografía a boca abierta ID: _____

2. ANTECEDENTES MÉDICOS Y ODONTOLÓGICOS

Encierre en un círculo “O” según corresponda.

- ¿El paciente presenta alguna enfermedad sindrómica? Sí No No aplica

Especificar: _____

- ¿Se han realizado extracciones dentales? Sí No No aplica

Especificar: _____

- ¿Ha tenido usted algún accidente o trauma con repercusiones en la cara? Sí No No aplica

- ¿El paciente presenta cicatrices en la zona a estudiar? Sí No No aplica

Especificar: _____

- ¿En su familia existe más de un caso de hendidura de labio y/o paladar? Sí No No aplica

Especificar: _____

3. DIAGNÓSTICO LABIO Y/O PALADAR HENDIDO

Aplica: ____ **No aplica:** ____

Encierre en un círculo "O" según corresponda.

Patología	Presente	Ausente
-----------	----------	---------

Fisura labial: derecho	- Completo	-Incompleto	-Labio unilateral
	-Labio unilateral izquierdo	-Bilateral	
Paladar hendido:	-Completo	-Incompleto	

Observaciones:

4. MICROFORMAS

Marque con una "X" las microformas presentes

Microformas extraorales

	Asimetría nasal	Forma de I	Forma de C	Forma de S
	Hoyuelos congénitos			
	Labio fisurado microformado			

Microformas intraorales

	Dientes supernumerarios
	Agenesia incisivo lateral superior

	Torus palatino
	Úvula bífida

	Ausencia congénita de dientes anteriores
	Incisivos laterales cónicos

	Arco maxilar en forma de V
	Paladar submucoso
	Bóveda palatina profunda

Observaciones: _____

Anexo 4. Protocolo fotografía

Fotografía perfil derecha e izquierda	
Fotografía frontal	
Fotografía arcada inferior (vista oclusal)	
Fotografía arcada superior (vista oclusal)	
Fotografías laterales (derecha e izquierda)	
Fotografía frontal (Intraoral)	
Fotografía a boca abierta	

Anexo 5. Microformas que se estudiarán en la investigación.

Código Microformas	Microformas	Imagen
000	Hoyuelos congénitos	Se evaluará en la imagen frontal. (extraoral)
001	Torus palatino	Se evaluará con la imagen de la arcada superior (oclusal)
002	Paladar submucoso	Se evaluará con la imagen a boca abierta o con la imagen oclusal de la arcada superior.
003	Arco maxilar en forma de V	Se evaluará con la imagen oclusal de la arcada superior.
004	Dientes supernumerarios	Se evaluará con las imágenes de las arcadas superior e inferior (oclusal)
005	Úvula bífida	Se evaluará con la imagen a boca abierta.
006	Ausencia congénita de dientes anteriores	Se evaluará con las imágenes de las arcadas superior e inferior (oclusal)
007	Agenesia incisivos laterales arcada superior	Se puede evaluar con la imagen frontal (intraoral) y la imagen arcada superior (oclusal)
008	Labio fisurado microformado	Se evaluará con la imagen frontal (extraoral)
009	Bóveda palatina profundo	Se evaluará con la imagen de la arcada superior (oclusal)
010	Asimetría nasal	Se evaluará con la imagen frontal (extraoral).
011	Incisivos laterales cónicos	se evaluará en la imagen frontal (intraoral).

Anexo 6. Fotografías de las microformas a estudiar

Torus palatino			
Úvula bífida			
Agenesia del incisivo lateral superior			
Dientes supernumerarios			
Morfología de los incisivos laterales superiores (cónicos)			
Paladar submucoso			
Arco maxilar en forma de V			
Bóveda palatina profunda			
Asimetría nasal			
Labio fisurado microformado			

Anexo 7. Consentimiento Informado

“Caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca, República Dominicana.

Investigadores responsables:

Br. Monica Cabral, estudiante en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Br. Patria De Los Santos, estudiante en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

El objetivo de este documento es informar sobre las características del estudio, para así el participante pueda decidir si quiere formar parte del estudio o no y autorizar la participación o no de sus hijos si son menores de edad, es una investigación odontológica que ayudará al incremento del conocimiento en dicha área de la salud. El propósito es determinar la presencia de posibles microformas asociadas con labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que asisten a la Fundación Niños que ríen, identificar las microformas presentes en el paciente con la malformación, relacionar las microformas encontradas en las familias con el tipo de hendidura, establecer con qué frecuencia se presentan las microformas en dichas familias, identificar en que sexo se presentan con las frecuencias las microformas. Para participar en la siguiente investigación deben ser familias que presenten la malformación cuyos miembros hayan acudido a la fundación niños que ríen.

El procedimiento clínico para la recolección de la información se dividirá en tres partes: 1ro: realización del árbol genealógico por familia. 2do: Se realizará el llenado de ficha a cada integrante de la familia, 3ro: Se tomarán fotografías tanto dentro como fuera de la boca para identificar si posee algún rasgo o características clínicas buscadas en nuestra investigación. Usted no obtendrá ningún beneficio por participar en este estudio. Sin embargo, los resultados de esta investigación serán utilizados para aportar información acerca del problema estudiado y eventualmente podría favorecer a otros individuos con la misma

condición. La siguiente investigación no presenta riesgo para ninguno de los participantes. Todos los procedimientos realizados serán pagados por el patrocinante.

Tanto la información recolectada como las fotografías tomadas se mantendrán de manera confidencial. Es probable que los resultados obtenidos sean presentados en congresos, conferencias médicas, revistas y a otros docentes e investigadores que pertenecen al área de la salud para la obtención de una titulación, sin embargo, su nombre (o el de su hija/hijo) no será conocido.

Su colaboración en este estudio es totalmente voluntaria. Usted tiene el derecho o no de aceptar colaborar o retirarse de esta investigación en el momento que lo considere oportuno. Al hacerlo, usted no pierde ningún derecho que le asiste como paciente de esta institución y no se verá afectada la calidad de la atención médica que merece. Si usted se retira del estudio, la información proporcionada no será utilizada.

Algunos registros exigen que, por motivo de seguridad, no se borren los datos o muestras del paciente cuando se retira del estudio. En estos casos sugerimos: Si usted retira su consentimiento, puede ser necesario que analicemos sus datos obtenidos hasta ese momento. Esto lo haremos asegurando su confidencialidad.

Si tiene preguntas acerca de la investigación puede contactar o llamar a la Dra. Guadalupe Silva, al teléfono: (809) 442- 1631), investigador/a Mónica Cabral responsable del estudio, al teléfono: (829) 551-5285 e investigador/a Patria De Los Santos responsable del estudio, al teléfono: (829) 792- 0425.

Si tiene-preguntas acerca de sus derechos como participe en una investigación médica, puede llamar a la coordinación de Investigación de la Escuela de Odontología al teléfono (809) 562-6601 Ext. 1126, o escribir a la Dra. María Guadalupe Silva a “gsilva @unphu.edu.do”.

Yo, _____ Se me ha explicado el propósito de esta investigación médica, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que me

asisten (o a mi hijo/a) y que me puedo retirar de ella en el momento que lo desee. Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado hacerlo. No estoy renunciado a ningún derecho que me asista. Se me comunicará toda nueva información relacionada con el estudio que surja durante el mismo y que pueda tener importancia directa para mi condición de salud. Se me ha informado que tengo el derecho a reevaluar mi participación según mi parecer. Al momento de la firma, se me entregará una copia firmada de este documento.

Nombre del Participante: _____ Firma _____ Fecha _____

Nombre

investigador _____ Firma _____ Fecha _____

Nombre

investigador _____ Firma _____ Fecha _____

Anexo 8. Asentimiento informado

Caracterización de microformas asociadas a labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias que acuden a la Fundación Niños que ríen, Moca, República Dominicana.

Investigadores responsables:

Br. Monica Cabral, estudiante en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

**Br. Patria De Los Santos, estudiante en la Universidad Nacional Pedro Henríquez
Ureña**

Un Documento de Asentimiento Informado no reemplaza el documento de consentimiento firmado por los padres o apoderados. Se añade el asentimiento al consentimiento y señala la voluntad de cooperación del niño/a.

Documento de Asentimiento Informado para _____

Mi nombre es _____ y mi trabajo consiste en investigar acerca de cualidades visibles que tengan tú y tus familiares y que pueden tener alguna relación con la hendidura que presentas. Te voy a dar información y te invito a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación.

Si vas a participar en la investigación, tus padres también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tiene por qué hacerlo, aun cuando tus padres lo hayan aceptado. Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo. Primero vamos a llenar una ficha clínica para poder recolectar la

información necesaria para la investigación y se te tomarán unas fotografías tanto dentro de la boca como de tu cara para tener pruebas o evidencias de los hallazgos encontrados, lo único que tienes que hacer es colocarte en la posición en que se te vaya indicando y ser colaborador hasta que finalicemos con lo que se explicó antes.

El estudio no tiene ningún beneficio, lo que si es que podría ayudar a cualquier persona con la misma condición. No diremos a otras personas que estas participando en esta investigación y no compartiremos información sobre ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. No es obligatorio que participes en esta investigación. Nadie se enfadará o molestará contigo si decides no participar. Eres libre de tomar la decisión. Puedes pensar en ello y responder más tarde si quieres. Puedes decir “si” ahora y cambiar de idea más tarde y también estará bien.

Puedes hacerme preguntas ahora o más tarde. Puedes preguntar a cualquier otro doctor. Tengo un número y dirección donde puedes localizarme o, si estas cerca, puedes venir y vernos. Si quieres hablar con alguien más que conoces como tu profesor o médico o un familiar, puedes hacerlo también.

Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo

Sé que puedo retirarme cuando quiera.

He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Acepto participar en la investigación.

Nombre del niño/a _____

Firma del niño/a: _____

Fecha: _____

Anexo 9. Cuestionario para realizar durante la llamada telefónica.

¿Usted o algún integrante de la familia tiene los dedos de las manos o los pies unidos?

¿Usted o algún integrante de la familia tiene dedos de más, ya sea en las manos o en los pies?

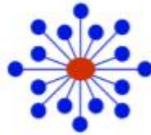
¿Usted o algún integrante de su familia tiene alteraciones en los genitales?

¿Usted o algún integrante de la familia presenta hoyitos en el labio?

¿Usted o algún integrante de la familia ha sido diagnosticado con algún síndrome?

Anexo 10. Certificado entrenamiento buenas prácticas clínicas.





NIDA Clinical Trials Network

Certificate of Completion

is hereby granted to

Patria De Los Santos Calderón

to certify your completion of the six-hour required course on:

GOOD CLINICAL PRACTICE

MODULE:	STATUS:
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Misconduct	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

Course Completion Date: 2 April 2020

CTN Expiration Date: 2 April 2023

Tracee Williams, Training Coordinator
NIDA Clinical Coordinating Center

Good Clinical Practice, Version 5, effective 03-Mar-2017

This training has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN2720120100024C.

Anexo 11. Aprobación CEI del proyecto “Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido con patrón de herencia autosómico dominante”



Título de Investigación: *Análisis de genoma completo en familias dominicanas con labio y/o paladar hendido con patrón de herencia autosómica dominante.*

Código CEI: 004

Distinguida Dra. María Guadalupe Silva,

Nos complace informarle que el Comité de Ética en Investigaciones (CEI) de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña ha otorgado la aprobación de su proyecto.

Fecha de efectividad: 24 de junio de 2020

Fecha de expiración: 24 de junio de 2023

La aprobación ética se otorga hasta la fecha mencionada previamente. Si necesita extensión de aprobación, deberá solicitar una extensión al menos 4 semanas antes de la fecha de expiración. Deberá explicar los motivos de extensión y en caso de cambios en el protocolo, deberá enviar un informe completo de re-aplicación.

La aprobación del Comité de Ética en Investigaciones es requerida para cubrir la fase de recopilación de datos de la fase de estudio, el cual será vigente hasta la fecha indicada en la presente carta. Sin embargo, no requerirá aprobación para cubrir análisis de datos posterior o publicaciones de resultados.

Tomar en consideración los siguientes puntos:

- Cualquier modificación en el diseño o equipo investigador, deberá ser previamente aprobado por el CEI.
- Tener en cuenta que deberá cumplir con todos los procedimientos de almacenamiento, gestión de datos y registros de investigación acordados como parte de su solicitud. Esta deberá ser enviada después de la finalización del estudio.
- Notificar periódicamente sobre el estatus de este estudio, así como, de los eventos adversos ocurridos durante la ejecución del mismo.
- Si no inicia el proyecto de investigación dentro de los tres meses posteriores a esta carta, favor comunicarse con el CEI.

Muy atentamente,

Lcda. Josefina Pepín

Presidente del Comité de Ética en Investigaciones

