

**Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela de Odontología**



Trabajo de grado para optar por el título:

Doctor en Odontología

**Caracterización de microformas en familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, República Dominicana marzo-mayo 2022**

**Sustentantes**

Br. Noelina Méndez Cuevas 16-2531

Br. Nicole De Aza Martí 16-2212

**Asesoría temática**

Dra. Clara Arteaga (UNAL)

Dra. Catalina Arévalo (UNAL)

**Asesoría metodológica**

Dra. María Guadalupe Silva (UNPHU)

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

Santo Domingo, D. N. República Dominicana

2022

**Caracterización de microformas en familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, República Dominicana marzo-mayo 2022**

## **Dedicatoria**

En primer lugar, a mis padres Nurys Cuevas y Noel Méndez, y a mis hermanos, porque fueron un pilar fundamental para llegar hasta aquí. También a cada uno de mis familiares y compañeros que de una manera u otra estuvieron brindándome su apoyo durante mi carrera.

A mí por el arduo esfuerzo, dedicación y constancia de lograr mis metas. Porque a pesar de todo este proceso, con altas y bajas, muchos llantos, risas y noches de desvelos lo pude lograr.

## **Agradecimientos**

Gracias a mis padres por brindarme su apoyo incondicional y grandes consejos, porque siempre creyeron en mí, por cada uno de los sacrificios que han hecho para que yo logre cumplir mis metas, por inculcarme los valores que hoy día poseo y siempre apoyarme. Sin ustedes, esto no sería posible, los amo con todo mi corazón, son mi ejemplo a seguir.

A mi hermana Austria por ser mi figura materna mientras estuve lejos de mi madre, por tu dedicación y esfuerzo día con día cuidándome y apoyándome. A mis demás hermanos Noelvis, Noelia y Noeliz por su ayuda y apoyo. A mi mejor amiga Paola, porque a pesar de la distancia siempre estuvo para escucharme, aconsejarme y motivarme.

A mis amigos y compañeros, en especial a Fernando, Nicole Eugenia, Elisa, Diandra, Paola, Gisemar, Emely y Sonya quienes estuvieron para ayudarme, escucharme, instruirme e incluso por extenderme su mano en los momentos difíciles, a veces incluso cuando sólo necesité simplemente un abrazo o una sonrisa.

A la familia De Aza-Martí, sobre todo a Milagros y César por todo el apoyo brindado, paciencia y comprensión en el proceso de esta investigación. A mi compañera Nicole De Aza por ser mi compañera y amiga en el transcurso de esta carrera, por su bondad y motivación.

A mis pacientes por depositar su confianza en mí y por formar una parte fundamental en mi formación académica.

*Noelina Méndez Cuevas*

## **Dedicatoria**

En primer lugar, a mis padres Elvira Martí y Cesar De Aza, y a mis hermanos Lía y Christopher por todo su amor, comprensión y apoyo. También a mi tío Julio Martí por todos sus consejos y palabras de aliento durante esta etapa de mi vida.

A mis demás familiares, amigos y compañeros por acompañarme durante estos años de estudio, que es apenas el inicio de esto por lo que tanto he soñado y luchado.

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios todopoderoso, que se ha mantenido fiel en todo momento de mi vida y este no ha sido la excepción.

A mis padres y mis familiares, en especial a María Núñez, José Martino, Rafael y Ramona De Aza, José Martí y Bellelyn Richardson, por todo el cariño y el apoyo brindado durante estos años. A mis hermanos de comunidad y a mi amiga Rosy Rodríguez por todo el amor y las oraciones que me acompañaron todos los días de esta etapa.

A mis amigas y compañeras Nicole, Lissette, Gloria, Paola, Inverlin, Emely y Sara quienes estuvieron conmigo estos años de carrera, apoyándome y escuchándome, en verdad agradezco a Dios por poner personas tan maravillosas en mi camino.

A mi compañera y querida amiga Noelina Méndez, por toda la paciencia y el amor brindado durante estos años, ha sido tu amistad un gran complemento en mi vida.

A la Dra. María G. Silva, por la confianza, la paciencia y las enseñanzas brindada durante todos estos meses para llevar a cabo este proyecto.

A todos los pacientes que confiaron en mi para ayudarme a completar mi formación académica, que han sido parte fundamental para que el día de hoy pueda cumplir esta meta.

*Nicole Cesarina De Aza Martí.*

## Índice

Resumen .....	1
Introducción.....	2
CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO.....	3
1.1. Antecedentes del estudio .....	3
1.1.1. Antecedentes internacionales .....	3
1.1.2. Antecedentes nacionales .....	9
1.1.3. Antecedentes locales .....	9
1.2. Planteamiento del problema.....	11
1.3. Justificación .....	13
1.4. Objetivos.....	14
1.4.1. Objetivo general .....	14
1.4.2. Objetivos específicos.....	14
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO .....	15
2.1. Formación de la cara .....	15
2.1.1. Cuarta semana .....	16
2.1.2. Quinta semana .....	17
2.2. Formación de la cavidad bucal.....	18
2.2.1. Formación del paladar .....	18
2.2.2. Formación de la lengua.....	19
2.2.3. Embriología de los órganos dentarios .....	21
2.3. Hendidura de labio y/o paladar .....	23
2.3.1. Factores del riesgo asociados a la hendidura de labio y/o paladar .....	24
2.3.2. Epidemiología .....	24
2.3.3. Clasificación de las hendiduras de labio y/o paladar.....	25
2.4. Microformas asociadas a la hendidura de labio y/o paladar .....	27

2.4.1. Microformas intraorales.....	28
2.4.2. Microformas extraorales.....	33
2.5. Conceptos genéticos.....	34
2.5.1. Conceptos básicos.....	34
2.5.2. Herencia mendeliana.....	36
2.5.3. Herencia autosómica y ligada al cromosoma X.....	37
2.5.4. Herencia autosómica recesiva.....	37
2.5.5. Herencia autosómica dominante.....	37
2.5.6. Factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos.....	38
CAPÍTULO 3. LA PROPUESTA.....	40
3.1. Formulación de la hipótesis.....	40
3.2. Variables y operacionalización de variables.....	40
3.2.1. Variables dependientes.....	40
3.2.2. Variables independientes.....	40
3.2.3. Operacionalización de variables.....	40
CAPÍTULO 4. MARCO METODOLÓGICO.....	43
4.1. Tipo de estudio.....	43
4.2. Localización y tiempo.....	43
4.3. Universo y muestra.....	43
4.3.1. Universo.....	43
4.3.2. Muestra.....	43
4.4. Unidad de análisis estadístico.....	44
4.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	44
4.5.1. Criterios de inclusión.....	44
4.5.2. Criterios de exclusión.....	45
4.6. Técnicas y procedimientos para recolección y presentación de información.....	45
4.6.1. Calibración del operador y prueba piloto.....	45

4.6.2. Selección de la muestra .....	47
4.6.3. Recolección de la información.....	47
4.7. Plan estadístico de análisis de información .....	48
4.8. Aspectos éticos implicados en la investigación .....	49
<b>CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS.....</b>	<b>50</b>
5.1. Resultados del estudio .....	50
5.2. Discusión .....	58
5.3. Conclusiones .....	62
5.4. Recomendaciones.....	63
Referencias bibliográficas .....	64
Anexos.....	69
Anexo 1. Ficha clínica.....	69
Anexo 2. Microformas que se estudiarán en la investigación .....	72
Anexo 3. Nomenclatura árbol genealógico .....	73
Anexo 4. Hoja para creación de árbol genealógico .....	74
Anexo 5. Protocolo de fotografía.....	75
Anexo 6. Fotografías de las microformas a estudiar.....	76
Anexo 7. Consentimiento informado .....	77
Anexo 8. Asentimiento informado.....	79
Anexo 9. Certificado de Buena Práctica Clínica .....	81

## Resumen

El labio y/o el paladar hendido se puede definir como un defecto congénito que se produce por fallos originados durante la fusión de los procesos craneofaciales que forman el paladar primario y secundario. La variante genética puede provenir de la madre, el padre o ambos y se expresa o manifiesta en ellos como diferentes características fenotípicas faciales distintivas o diferencias anatómicas. Las microformas se describen como el resultado de la expresividad variable genética de las hendiduras orofaciales y que puede ocasionar alteraciones en diversos tejidos subyacentes. La única forma de determinar si estas características fenotípicas son distintivas de esta población es comparándola con una población de familias no afectadas con la malformación. Este estudio de casos y controles tiene como objetivo principal la caracterización de microformas en familias dominicanas de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico. Fueron evaluados 145 participantes agrupados en 47 familias, correspondientes a 28 familias de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico y 19 familias sin antecedentes de HLP. Para recolectar los datos se realizaron visitas domiciliarias y los pacientes se sometieron a una evaluación intraoral y extraoral, a un cuestionario acerca de sus antecedentes médicos y odontológicos, además imágenes fotográficas intraorales y extraorales, como también un registro de la descendencia familiar a través de un árbol genealógico. Para contraste de hipótesis se realizó prueba de chi-cuadrado en IBM SPSS Statistics, versión 23. Los resultados indicaron que existe un mayor número de microformas presentes en los familiares de los niños con HLP en comparación con el grupo control; las microformas estadísticamente significativas fueron la asimetría nasal con 31.7%, bóveda palatina profunda con 47.6% y arco maxilar en forma de V con un 17.2%, obteniendo un p-valor inferior a 0.05; concluyendo que estas microformas están relacionadas a la prevalencia de HLP y podrían ser un indicador fenotípico de la enfermedad.

**Palabras claves:** *hendidura, fenotipo, paladar hendido, microforma.*



## **Introducción**

Las hendiduras de labio y paladar son alteraciones congénitas que ocurren debido a la interrupción de la fusión de diversas estructuras óseas, musculares y planos cutáneos que conforman el labio superior, premaxila, fosas nasales y apófisis horizontal del maxilar. Esta malformación se encuentra entre las alteraciones más comunes de la cabeza y el cuello. El nacido afectado con hendidura de labio y/o paladar eventualmente desarrollará dificultades del habla, para alimentarse y presentar posibles alteraciones psicológicas. Por esta razón la atención para estos pacientes debe ser multidisciplinaria (1,2). La etiología de estas malformaciones es desconocida, pero a su desarrollo se pueden asociar factores ambientales, problemas nutricionales, obesidad y diabetes; también variantes genéticas pueden provocar la aparición de la hendidura de labio y/o paladar (2,3).

Sharma y Kharbanda (4) han descrito a las microformas como el resultado de la expresividad variable genética de las hendiduras orofaciales y que puede ocasionar alteraciones en diversos tejidos subyacentes. La etiología de las microformas está asociada a los factores que producen la hendidura de labio y/o paladar. Mossey et al. (5) establecen que la única forma de determinar si estas características fenotípicas son distintivas de esta población es comparándola con una población de familias no afectadas con la malformación.

En República Dominicana de cada 750 nacimientos, se presenta alrededor de uno a dos niños con hendidura de labio y/o paladar y se estima que cada año nacen 275 niños aproximadamente con estas deformaciones (6). La misma no se ha reconocido como un problema de salud pública, por lo que se han creado fundaciones sin fines de lucro, como la Fundación Niños que Ríen la cual mediante un convenio con UNPHU han realizado distintos estudios en una población afectada en Moca, para conocer determinantes relacionados a la prevalencia de HLP, así como estudios genéticos que permiten identificar cambios que podrían estar contribuyendo al desarrollo de esta malformación.

Por tal motivo se pretende caracterizar microformas en familias dominicanas de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico e identificar si estas variables genéticas son expresiones fenotípicas asociadas a la hendidura de labio y/o paladar.

# **CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA DE ESTUDIO**

## **1.1. Antecedentes del estudio**

### **1.1.1. Antecedentes internacionales**

Durante el año 2006, Zambrano et al. (7) llevaron a cabo una investigación en Bogotá, Colombia, la cual tuvo como finalidad conocer las posibles diferencias en la morfología craneofacial por medio de un análisis cefalométrico posteroanterior; donde participaron dos grupos, uno compuesto por 43 padres que tenían hijos con fisura labio palatina no sindrómico y otro grupo por 39 padres que tenían hijos sin la malformación, quienes realizaban visitas periódicas al consultorio de uno de los investigadores. Entre los criterios de exclusión se encontraban el no presentar enfermedades del metabolismo, sindrómicas o que pudieran interferir en la etapa del crecimiento y desarrollo craneofacial. Las variables del estudio incluían: cavidad nasal, simetría de la sutura frontocigomática, arco cigomático y otras estructuras, a manera de lograr realizar una comparación del plano izquierdo y el derecho. Cabe destacar que la línea media sagital se tuvo en cuenta en relación con la postura de la barbilla o mentón, además se obtuvo como referencia la apófisis cristagalli, distancia de la fosa antegonial, espina nasal anterior y el mentón para establecer la distancia del tercio facial medio e inferior, los mismos se recolectaron a través de la escala de razón. Fue empleado un cefalómetro de la marca Orthoralix SD para la realización de radiografías en la población estudiada, en el que los participantes fueron posicionados utilizando una técnica estándar, y se les posicionó un aditamento en el conducto auditivo externo, cuidando que eje transporiónico y el plano de Frankfort estuvieran paralelos al piso. Mediante los resultados se determinó que existían diferencias importantes entre los grupos estudiados, en el grupo de 43 individuos eran mayores las dimensiones, tanto en las medidas en el plano vertical: distancia de la espina nasal anterior al mentón, de la cristagalli a la espina nasal anterior y de la cristagalli al mentón, al igual que las medidas del plano horizontal: distancia de la fosa antegonial izquierda a la derecha. A su vez, al efectuar la observación de la asimetría en general, se determinó un aumento significativo en madres con hijos que poseían esta malformación en las variables: distancias de la cristagalli al mentón, de la cristagalli a la espina nasal anterior y de espina nasal anterior al mentón. En definitiva, obtuvieron dimensiones mayores entre los puntos

cefalométricos de los padres de niños con hendidura de labio y/o paladar que en la población de padres de niños sin la condición.

Durante el mismo año, Nagle et al. (8) efectuaron una investigación con el objetivo de determinar si existen discrepancias en la morfología craneofacial entre padres que tenían niños con hendidura labial y/o palatina e individuos sin antecedentes familiares de hendiduras orofaciales en la población de Letonia; en el cual se incluyeron un grupo de estudio, conformado por 124 participantes los cuales debían tener un hijo nacido con fisura labial, paladar hendido o fisura labiopalatina y un grupo control, compuesto por 77 individuos que debían ser residentes de Letonia, tener proporción craneofacial normal y no presentar antecedentes de alteraciones craneofaciales en la familia. Se obtuvieron las mediciones antropométricas craneofaciales de los participantes con el GPM (Instrumentos Antropológico, Siber Hegner & Co.), tomando en cuenta los puntos de referencia que abarcan todas las áreas principales de la cabeza y rostro, dando como resultado que el grupo de estudio tenía la cabeza, la cara y la mandíbula más ancha, mayor circunferencia cefálica, surco nasolabial más largo y ancho, mayor distancia interpupilar e interocular, menos altura del bermellón, entre otros. Concluyendo que la morfología craneofacial en padres de niños con hendiduras labiopalatinas difiere de las obtenidas en individuos sanos en la población de Letonia y que con los datos recogidos sobre las mediciones antropométricas podrían ser útiles para definir un sistema antropométrico de evaluación para padres que tienen hijos con hendidura.

En el año 2007, Zandi y Miresmaeili (9) publicaron una investigación con el objetivo de comparar las características cefalométricas entre padres de niños afectados con anomalía de labio y/o paladar hendido y padres de niños sanos en la ciudad de Hamedan, Irán. Donde se seleccionaron como grupo de estudio a 22 pares de padres de niños con anomalía de la hendidura y 22 pares de padres de hijos sin la anomalía como grupo control. Los padres participantes no debían tener experiencia de cirugía previa, tratamiento de ortodoncia, antecedentes de lesiones a las estructuras craneofaciales ni defecto esquelético. Se evaluaron un total de 88 cefalogramas laterales de los grupos de estudio y control. Fueron evaluadas siete variables cefalométricas laterales lineales, dos angulares y cinco triangulares desde distintos puntos cefalométricos. Arrojando como resultado diferencias significativas en la morfología craneofacial entre madres de niños afectados y saludables, donde la longitud del cuerpo mandibular y triángulo maxilar posterior fueron significativamente más grandes en madres de niños con anomalía de hendidura; la base craneal posterior y triángulo maxilar anterior fue más

corta en los padres del grupo de estudio. Todas las demás medidas fueron similares en padres de los grupos de estudio y control. En conclusión, la morfología craneofacial de los padres de niños con hendidura difirió de las de los padres de niños sanos y algunas podrían tener un valor predictivo.

En el año 2009, Weinberg et al. (10) efectuaron un estudio para determinar las discrepancias en la forma facial entre padres no afectados de niños con hendidura de labio y/o paladar y un grupo control de padres no relacionados con la deformidad, en Pittsburgh-Pensilvania. Entre ellos, había 36 padres no afectados, 26 de los cuales eran padres biológicos de los niños con HLP, y las familias restantes incluían solo a un padre. Cada grupo de padres no afectados se emparejó con un grupo de padres de control y se comparó según el sexo, grupo etario y ascendencia. Se identificaron controles en cada sitio de la misma región geográfica que el grupo de casos, y los criterios de inclusión establecían que los participantes no debían tener antecedentes personales o familiares de defectos congénitos craneofaciales o de cirugía plástica facial o reconstructiva. Las superficies faciales tridimensionales fueron capturadas usando una Genex FaceCam 250 donde se recopilaron 16 puntos de referencia faciales estándar del escaneo facial 3D de cada individuo y se observaron diferencias significativas en la forma facial entre los padres no afectados y los controles. Los cambios de forma asociados con la susceptibilidad a labio y/o paladar hendido incluyen aplanamiento marcado de los contornos faciales, altura facial superior reducida, altura facial inferior aumentada y ancho interorbitario excesivo. Se concluyó que había diferencias significativas en la forma facial entre los padres no afectados de familias con hendiduras múltiples en comparación con la población general.

En el 2009, Lu et al. (11) realizaron en China una investigación con el objetivo de valorar la morfología craneofacial de los padres de los infantes con hendidura de labio y/o paladar. Participaron en el estudio 175 padres de niños con LPH no sindrómica y 206 controles. Se utilizó análisis cefalométrico convencional para medir ángulos, distancias lineales y sus relaciones. Se realizaron pruebas de Student para dos muestras y se aplicó un análisis discriminante multivariado a los datos, los cuales indicaron que los padres de niños con hendidura de labio y/o paladar tendían a tener base craneal anterior, longitud palatina, longitud del cuerpo y rama mandibular, altura mandibular, altura inferior de la cara más larga, así como mayor ancho nasal, ancho palatino, ancho del cuerpo mandibular y distancia del cóndilo. Las madres de niños con hendidura de labio y/o paladar tienden a tener una longitud del cuerpo y rama mandibular más larga y mayor altura mandibular, menor altura de la cara, así como mayor

ancho nasal, ancho palatino, ancho del cuerpo mandibular y distancia del cóndilo. Los resultados indican que los padres sanos de los pacientes con hendidura de labio y/o muestran distintas características en morfología craneofacial.

En el año 2010, Kumar et al. (12) realizaron un estudio con el propósito de evaluar la asimetría nasomaxilar de padres de niños con alvéolo y paladar hendido completo unilateral no sindrómico y comparar el ancho nasomaxilar con padres de no hendidos en la ciudad de Dharwad, India. Donde se escogieron dos grupos: un grupo de estudio, conformado por 25 grupos de padres biológicos sin evidencia de algún tipo de hendidura con hijos con fisura labial completo unilateral y paladar hendido no sindrómico y un grupo control, conformado por 25 grupos de padres, cuyos hijos no presentaran hendiduras orofaciales, ninguna anomalía de naturaleza esquelética, genética o endocrina. Para las mediciones se tomaron 100 radiografías cefalométricas frontales utilizando una técnica estándar en una unidad de rayos X panorámica Planemecca PM 2002 CC Proline, las cuales se obtuvieron trazando cinco puntos de referencia bilaterales en cada radiografía, estas medidas indicaron como resultados que el lado de la hendidura en los niños afectados coincidía con el mismo lado en el que los padres tenían un ancho nasal y maxilar más estrecho, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la morfología craneofacial entre los grupos de estudio y control. En este estudio se concluyó que un ancho nasomaxilar más estrecho puede ser de importancia morfogenética en la etiopatogenia de la hendidura orofacial en este grupo geográfico y étnico, pero que es poco probable que tales estructuras faciales sean el factor determinante de la susceptibilidad a las hendiduras.

En el año 2010, Mossey et al. (5), publicaron un estudio con el objetivo de sintetizar datos acerca de las características fenotípicas que ayudarán en la identificación de morfógenos de la hendidura de labio y/o paladar, realizando una revisión sistemática para delimitar las investigaciones del fenotipo dentocraneofacial. La literatura utilizada para este estudio fue buscada en las bases de datos de *Pubmed*, *OVID*, *Embase*, *CINAHL* y *ASKAM* utilizando las palabras claves: padres, microformas, craneofacial, dental y hendidura. Los resultados de este estudio mostraron que la morfología dentocraneofacial de los padres de los niños con hendidura de labio y/o paladar es distintiva cuando se compara con pacientes sin antecedentes de hendidura, pero de todos modos existe evidencia dental y esquelética del tejido como rotación de la mandíbula, distancia intraorbital incrementada, alteraciones en la úvula que pueden

aumentar el riesgo de que estos padres puedan concebir un niño con hendidura de labio y/o paladar.

En el 2014, Miller et al. (13) realizaron un estudio con el objetivo de determinar patrones de morfología facial de familiares de pacientes afectados de hendidura de labio y/o paladar y también si los genes candidatos previamente asociado con la hendidura de labio y/o paladar está relacionado con patrones corporales. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Instituto Junta de Revisión de la Universidad de Iowa. Se recogieron como muestra 188 familiares de niños con hendidura de labio y/o paladar, no afectados con la malformación y 194 individuos de control sin antecedentes de familiares con hendiduras orales o cirugías faciales; se utilizaron imágenes 3D para realizar el análisis fenotípico a partir de 32 puntos de referencia de coordenadas, se realizaron las comparaciones de ambos grupos mediante la regresión multivariante ajustando por edad y sexo. Los casos afectados tenían significativamente más concavidad de perfil con retrusión de la cara superior, narices hacia arriba con naso labial obtuso, barbillas más protrusivas, mayor altura facial inferior, labios más delgados protrusivos y más frentes faciales protrusivos. Además, los casos mostraron una asimetría direccional significativamente mayor en comparación con el grupo control. Este estudio demuestra que los genes subyacentes a la formación de labios y paladar y el patrón de izquierda a derecha también contribuye a los rasgos faciales característicos del espectro hendidura de labio y/o paladar no sindrómico.

En el año 2015, Howe et al. (14) publicaron un estudio para caracterizar la aparición de anomalías dentales asociadas a la hendidura palatina y evaluar si las familias de niños con esta malformación tienen una mayor probabilidad de presentar las mismas anomalías en comparación con la población general. El estudio estuvo conformado por un total de 3,811 individuos, de los cuales 660 presentaron hendiduras, 1,922 familiares no afectados y 1,229 controles. Las anomalías dentales se detectaron mediante fotografías intraorales y examen dental. La tasa de anomalías dentales en el arco maxilar del grupo de casos fue mayor que la de la dentición decidua y permanente en el grupo de control, pero no en el maxilar inferior. Se observaron más anomalías en el lado correspondiente a la fisura del individuo afectado. El desplazamiento de dientes y la agenesia son las anomalías dentales más comunes que se encuentran en las pruebas de dentición primaria y permanente. No se encontraron diferencias significativas entre los padres y hermanos no afectados en comparación con los controles. Estos resultados apoyan la necesidad de un fenotipo completo de los dientes en los estudios de fisuras

orales. Aunque los mismos sugieren que la mayoría de las familias no afectadas pueden no tener las variantes que predisponen al riesgo adicional de anomalías dentales. Se concluyó que, además de una serie de morfologías microscópicas que afectan el complejo craneofacial y la dentición, los defectos de fisura son el resultado de una serie de eventos, incluidos factores ambientales y/o genéticos, que conducen a distintos tipos de fisuras.

En 2017, Zhang et al. (15) realizaron un estudio titulado “Asimetría nasal de tejidos blandos como indicador de hendidura orofacial” con el objetivo de cuantificar la asimetría nasal a partir de tratamientos faciales 3D con imágenes superficiales en los padres de niños con formas no sindrómicas de hendiduras que afectan al paladar primario. También determinar si existían diferencias significativas entre la asimetría facial de los padres no afectados y los controles. Finalmente, examinaron la relación entre la lateralidad de la hendidura en la descendencia afectada y el patrón de asimetría observada en sus padres no afectados. La muestra incluyó 164 padres no afectados de familias con antecedentes de hendidura orofacial y 243 controles adultos. Se utilizaron métodos morfométricos geométricos para analizar las coordenadas de 15 puntos de referencia nasales recolectados de imágenes tridimensionales de la superficie facial. Tras el análisis de Procrustes generalizado, Procrustes ANOVA y se aplicaron pruebas MANOVA para determinar el tipo y magnitud de asimetría nasal presente en cada grupo. Las diferencias de grupo en la asimetría nasal media también se evaluaron mediante la prueba de permutación. Los autores concluyeron que la asimetría nasal tanto en los padres no afectados como en los controles era de naturaleza direccional, aunque la magnitud de la asimetría fue mayor en los padres no afectados. Esto se confirmó con la prueba de permutación, donde la asimetría nasal media fue significativamente diferente entre los padres y control.

En el 2021 Fujiwara et al. (16) realizaron una investigación titulada “Mini microforma de labio hendido con alvéolo y paladar hendido completo: reporte de un caso”. Para este caso se reportó el nacimiento de un paciente masculino a las 37 semanas, al examen clínico se observó un paladar hendido sin fisura labial, el paciente fue sometido a una palatoplastia a la edad de un año y ocho meses, posteriormente inició su tratamiento de ortopedia maxilar y a los nueve años se sometió a un injerto; a los 11 años el paciente se realizó unas medidas 3D y una sonografía para el análisis del músculo orbicular del labio, el cual presentaba una discrepancia. Los resultados indicaron que la longitud del filtrum fue menor en el lado izquierdo y la base alar fue mayor en el lado izquierdo, la ecografía por su parte confirmó la continuidad del músculo orbicular y no se presentaban rupturas de las fibras. Los autores concluyen que la presencia de

esta discrepancia en el labio, más el colapso de la fosa nasal pueden causar una deformación como la hendidura de labio y/o paladar.

En el mismo año, Wanderley et al. (17) publicaron un estudio titulado “Microforma estructural múltiple: los defectos sugieren el papel de genes modificadores”, este reporte de caso tenía como objetivo proponer que la aparición de una combinación de anomalías estructurales leves en un mismo individuo puede deberse a cambios en los genes que pueden estar vinculados a vías relacionadas. Se presenta una paciente femenina recién nacida con hendidura de labio y/o paladar no sindrómico; en cuanto al historial se destaca que su abuelo paterno tiene una fisura nasal y antecedentes de dos primos con la malformación del HLP, la paciente también presentaba otras deformidades como espina bífida, agenesia de piel en área de las piernas, piel adicional en un dedo del pie y un defecto cardíaco. Los autores indican que las microformas de labio leporino se han atribuido a mutaciones en BMP4, Las mutaciones en NOTCH1 causan aplasia cutánea asociada con el síndrome de Adams-Oliver, que ocasionalmente se localiza en otras áreas del cuerpo además de la cabeza. BMP, EPHA y NOTCH son extracelulares y emiten señales para activar la transcripción. BMP4, EPHA2 y NOTCH1 también activarán los genes NF-kB, que activarán la diferenciación de los cardiomiocitos, por lo tanto, se concluye que es posible que no haya una sola mutación que pueda identificarse claramente como la etiología de la combinación de los defectos que se presentan en el presente caso.

### **1.1.2. Antecedentes nacionales**

Se realizó una búsqueda de literatura y no se encontraron estudios nacionales relacionados con nuestra problemática.

### **1.1.3. Antecedentes locales**

En 2018, De León et al. (18) realizaron un estudio titulado “Diagnóstico clínico-radiográfico de malformaciones dentarias en niños de 6 a 12 años con hendidura de labio y/o paladar, no sindrómico de la Fundación Niños que Ríen, Moca, República Dominicana” con el objetivo de determinar la prevalencia de anomalías dentales basadas en cambios de forma, tamaño, localización, número y estructura en niños con labio y/o paladar hendido. Se evaluaron un total de 115 pacientes, de los cuales se seleccionaron 27 pacientes que, dentro del grupo etario



definido, presentaban dentición mixta y/o deformidades dentales al momento del examen clínico. No fueron seleccionadas para el estudio aquellos que presentaban algún síndrome o condición sistémica asociada a la patología, así como aquellos que presentaban antecedente de consumo de drogas asociado a anomalías dentales durante el embarazo. Se llenó un documento por cada paciente incluido en el estudio, una valoración clínica utilizando instrumental odontológico básico en el que se evaluó la presencia de las alteraciones mencionadas. Se tomaron fotografías intraorales y extraorales y se realizaron un examen radiográfico mediante radiografías panorámicas. Los datos se transfirieron a Excel 2010 para su análisis. Las deformidades se dividieron en fisuras labiales, fisuras palatinas y fisuras labiopalatinas. La categoría de hendidura labiaopalatina tuvo el mayor porcentaje, seguida por las hendiduras labiales y palatinas. En comparación con las mujeres, los pacientes masculinos son los más afectados por HLP. Las deformidades son más comunes en el grupo de etario de 8 a 10 años. El tipo de fisura también se relacionó con las deformidades dentales estudiadas, con resultados que mostraron que los diastemas, la agenesia y el apiñamiento fueron más frecuentes en fisuras labiales, mientras que los dientes supernumerarios fueron más frecuentes en fisuras labiaopalatinas. En el examen radiológico se observó una mayor frecuencia (69,23%) de giroversiones y agenesias dentales en pacientes con labio y paladar hendido.

En el año 2021, Cabral et al. (19) realizaron un estudio con el propósito de 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, Moca, República Dominicana. De los 97 participantes evaluados, 74 eran familiares de 23 niños con LPH no sindrómico, y se excluyeron aquellos que sufrieron un accidente, traumatismo con impacto en la cara y la boca o cicatrización cercana al área de estudio. Para la identificación de las microformas, se establecieron pautas y se tomaron fotografías intraorales y extraorales, y se diseñó y validó un instrumento por expertos, incluyendo variables asociadas a la posible variación fenotípica. Se realizaron visitas domiciliarias para recolectar datos. Los resultados mostraron que el 73,9% de los casos presentaba fisura labio palatina combinada, y otro 26% fisura labial única. Entre los familiares evaluados, el 21,7% de las familias evaluadas tenían al menos 2 familiares con antecedentes de HLP. Las microformas intraorales con mayor frecuencia fueron torus palatino, bóveda palatina profunda, y arco maxilar en forma de V, y de las extraorales la asimetría nasal. Las microformas como los incisivos laterales maxilares cónicos, la úvula bífida y el torus palatino se asociaron con antecedentes familiares de HLP. Los resultados obtenidos en esta investigación fueron estadísticamente significativos, y los

datos obtenidos sugieren que las microformas deben considerarse para determinar la probabilidad de que una familia tenga labio y/o paladar hendido no sindrómico a partir de la descripción de un fenotipo específico. Por lo tanto, los autores recomiendan que se realice un seguimiento del estudio para encontrar hallazgos más importantes.

## **1.2. Planteamiento del problema**

El labio y/o el paladar hendido se puede definir como un defecto congénito que se produce por fallos originados durante la fusión de los procesos craneofaciales que forman el paladar primario y secundario. La etiología de las hendiduras orofaciales es de origen multifactorial. La gran mayoría se debe a la interacción de factores ambientales y genéticos (7). La variante genética puede provenir de la madre, el padre o ambos y se expresa o manifiesta en ellos como diferentes características fenotípicas faciales distintivas o diferencias anatómicas (14).

Sharma y Kharbanda (4) han descrito a las microformas como el resultado de la expresividad variable genética de las hendiduras orofaciales y que puede ocasionar alteraciones en diversos tejidos subyacentes. De igual manera, Mossey et al. (5) establecen que la única forma de determinar si estas características fenotípicas son distintivas de esta población es comparándola con una población de familias no afectadas con la malformación. En la literatura, dentro de las microformas relacionadas con la hendidura de labio y/o paladar no sindrómico se encuentran la úvula bífida, bóveda palatina profunda, arco maxilar en forma de V, paladar hendido submucoso, torus palatino, agenesia de dientes incisivos centrales y laterales superiores, dientes supernumerarios, dientes laterales cónicos, labio fisurado microformado y asimetría nasal (5,14,20). Sin embargo, Mossey et al. (5) a partir de una revisión sistemática afirman que las características fenotípicas específicas exhibidas por los padres de niños con hendiduras orofaciales son bastante similares a los que muestran las personas con otras condiciones orales, incluso, encontraron que en todos los estudios no se produjo evidencia corroborativa y, de hecho, algunos estudios informaron resultados contradictorios.

Anteriormente en República Dominicana, se realizó un estudio con el objetivo de “Caracterizar microformas asociadas con labio y/o paladar hendido no sindrómico en familias con miembros afectados por hendiduras orofaciales” (19), pero no se pudo comparar este grupo afectado con un grupo control; por tal motivo, se pretende realizar una investigación de casos y controles,

para comparar familias de niños con hendiduras de labio y/o paladar no sindrómico con familias no afectadas con la malformación, expuestas a las mismas características demográficas y medioambientales; también serán comparadas con familias sin la malformación expuestas a diferentes características demográficas y medioambientales, para así determinar si las microformas son características autóctonas de las familias dominicanas o si estas variables genéticas son expresiones fenotípicas asociadas a hendiduras de labio y/o paladar, y de esta forma caracterizar fenotipos dominicanos. Asimismo, es necesario obtener una muestra mayor a la del estudio anterior y determinar de manera más definitiva si estas microformas son distintivas de esta población de estudio.

De acuerdo con lo antes expuesto surgen las siguientes interrogantes de investigación:

¿Cuáles son las características de las microformas en familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, República Dominicana?

¿Cuáles son las microformas extraorales frecuentes en los grupos de población evaluada?

¿Cuáles son las microformas intraorales frecuentes en los grupos de población evaluada?

¿Existe variación de hallazgos fenotípicos asociados a microformas según el sexo en los grupos de población evaluada?

En el grupo caso, ¿existe relación entre la severidad de la malformación y la cantidad de microformas presentes en los familiares no afectados?

¿Las microformas intraorales y extraorales son semejantes o hay variación de acuerdo al grupo caso y al grupo control?

¿Existe variación en los hallazgos fenotípicos encontrados de acuerdo al grado de consanguinidad?

En función de un análisis completo de hallazgos, ¿las microformas son distintivas de familiares de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico?

Adicional a las microformas identificadas en la literatura, ¿se encontraron características nuevas o propias faciales y/o bucales de la población dominicana con respecto a microformas?

### **1.3. Justificación**

Las hendiduras orofaciales son parte de un complejo de malformaciones que están asociadas con otras alteraciones resultado de un defecto de desarrollo congénito; estas alteraciones pueden denominarse microformas, las cuales fuera del área de la hendidura podrían servir como marcador para la definición de fenotipos de la misma. Los eventos más críticos del desarrollo de dientes, labios y la formación del paladar ocurre casi simultáneamente, por lo que se estima que existe alguna relación en las manifestaciones de estas microformas; y se ha demostrado en la última década que los factores genéticos juegan un papel importante en la expresividad de estas alteraciones orofaciales. Por lo que resulta de gran utilidad en la parte clínica identificar dichas microformas, ya que pueden ayudar a estimar el riesgo de cada miembro de la familia según el fenotipo facial y los antecedentes familiares (21).

Aunque ya existe en el país una investigación que relaciona los términos antes mencionados, refiriéndose a las microformas y a la hendidura labial y/o palatina (19), es necesario realizar un estudio semejante a los reportados en la literatura, donde se establezca un grupo control de familiares de niños sin la malformación (14,15); y de esta forma conocer la relación existente entre las características fenotípicas que se presenten en las familias con y sin miembros afectados con la malformación en la población dominicana.

La importancia de este estudio se centra en aportar información sobre las características de estas familias afectadas y compararlas con familias sanas. Aunque no se realicen pruebas genéticas en esta investigación, se podría conducir a una hipótesis, como lo propone Mossey et al. (5), de que al estudiar las microformas se podría determinar un fenotipo que se pueda usar para correlacionar con el genotipo de labio y/o paladar hendido y, de esta manera mejorar el diagnóstico y consejería familiar.

Con esta investigación también se busca ampliar y aportar más conocimientos a la línea de estudios que se han realizado en los últimos años relacionados a la prevalencia de hendidura de labio y/o paladar en la Escuela de Odontología de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña junto a la Universidad Nacional de Colombia.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general**

Caracterizar microformas en familias dominicanas de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico.

### **1.4.2. Objetivos específicos**

1.4.2.1 Identificar las microformas extraorales en los grupos de población evaluada.

1.4.2.2 Identificar las microformas intraorales en los grupos de población evaluada.

1.4.2.3 Determinar variación de hallazgos fenotípicos asociados a microformas según el sexo en los grupos de población evaluada.

1.4.2.4 Determinar relación entre la severidad de la malformación y la cantidad de microformas presentes en los familiares con antecedentes de labio y/o paladar hendido no sindrómico.

1.4.2.5 Evaluar variación de expresión de microformas intraorales y extraorales de acuerdo al grupo caso y al grupo control.

1.4.2.6 Evaluar variación en los hallazgos fenotípicos encontrados de acuerdo al grado de consanguinidad.

1.4.2.7 Determinar si las microformas son distintivas de familiares de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico.

1.4.2.8 Identificar posibles microformas faciales y/o bucales, nuevas o propias de la población dominicana con antecedentes de hendidura de labio y/o paladar.

## **CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO**

A continuación, se describirán todos los términos asociados a las hendiduras orofaciales, desde su formación en la etapa embrionaria que proporciona una comprensión de cómo ocurren estas deformidades congénitas hasta su clasificación. Del mismo modo se describirán las microformas asociadas a esta malformación, así como también conceptos genéticos básicos para el manejo de la temática de investigación.

### **2.1. Formación de la cara**

Intervienen numerosos procesos morfogénicos en el desarrollo de la cara. El cual inicia con la formación de cinco protuberancias faciales: una frontonasal, dos maxilares y dos mandibulares, las cuales convergen para formar los principales relieves de la cara. Dichas protuberancias se constituyen a partir de las tres hojas embrionarias, en el interior están formados por tejido mesenquimal con un centro cartilaginoso o de cresta neural y de mesodermo, delimitadas en el exterior por ectodermo y en el interior por endodermo; donde entre estas dos capas está comprendido el mesodermo (22,23).

Estos elementos se desarrollan dando origen a las siguientes regiones de la cara:

La región frontal, la cual se forma a partir de la porción craneal del proceso frontonasal y la región nasal, que se forma por la unión de los procesos nasales laterales y medios; del proceso nasal lateral surgen las alas de la nariz y el pilar lateral de la narina mientras que, del proceso nasal medio provienen el subtabique, el dorso de la nariz y el pilar medial de la narina (24).

La región de la mejilla, se forma a partir de la unión de los procesos maxilar y mandibular; el surco lacrimonasal se forma en la línea de fusión entre los procesos maxilar y nasal lateral, donde ocurre una depresión que recorre el borde lateral de la nariz desde el labio superior hasta el ángulo medial del ojo; posteriormente este surco se profundiza y constituye el conducto nasolacrimal, cerrándose el ectodermo por encima de él; asimismo, este proceso de cierre en caso de ocurrir alguna falla dan origen a fisuras oblicuas faciales o coloboma. Del mismo modo, la falla en la fusión entre los procesos maxilar y mandibular dará origen a la fisura facial lateral o macrostomía (24).

La región labial superior se forma en la línea media por el proceso nasal medial, y asimismo forma en esta misma zona el surco del *filtrum*; y la región lateral se forma por el proceso maxilar. La falla en la coalescencia de estos elementos establece la formación del labio hendido. Por otra parte, la región labial inferior y la región mentoniana se forman por la unión de los procesos mandibulares; donde la falla en la fusión de estos establece la aparición de la fisura mandibular (23–25).

Por lo tanto, en la morfogénesis de la cara ocurren varias reacciones que manifiestan el desarrollo gradual de la región facial desde que comienzan a observarse las protuberancias en la cuarta semana, hasta donde finaliza la embriogénesis en la octava semana (26).

### **2.1.1. Cuarta semana**

Durante la cuarta semana, surgen las prominencias faciales, en la cual se define una concavidad ancha y poco profunda conocida como estomodeo o boca primitiva, donde la membrana bucofaríngea se encuentra en el fondo, la cual se rompe culminando la cuarta semana. Por otra parte, el proceso frontonasal es una masa de tejido mesenquimático que proviene del mesodermo y el mismo representa el límite superior craneal del estomodeo, el cual se encuentra ubicado en la parte ventral al prosencéfalo. Al mismo tiempo, se subdivide el primer par de arcos faríngeos, y se forman los procesos maxilares desde su región posterior que limitan de forma lateral al estomodeo, mientras que a los procesos mandibulares los forman las regiones caudales, los cuales se unen en la línea media (24) (ver figura 1).

Al culminar la cuarta semana, aparecen dos engrosamientos de ectodermo en la protuberancia frontonasal conocidos como placodas nasales, a partir de las cuales se formará el epitelio respiratorio de las fosas nasales. Dichas placodas se pueden observar en la región caudal de la protuberancia frontonasal que se sitúan en la parte lateral de la línea media. Más tarde, aparecen engrosamientos similares en otras regiones de la cabeza, como las placodas ópticas, las cuales se confinan en la región lateral. También en la región dorsal se forma otro par de engrosamientos ectodérmicos a los lados del mielencéfalo, llamados placodas óticas, que darán inicio al primordio del oído interno (24–26).

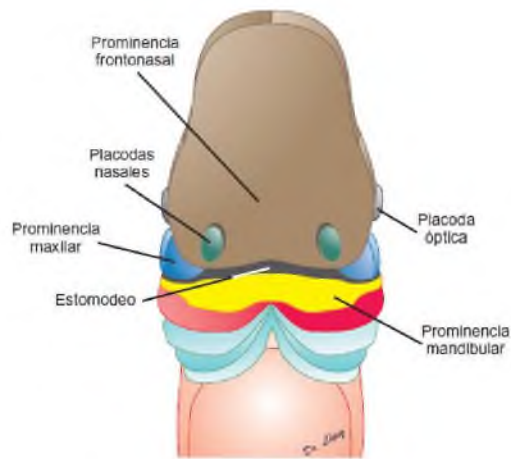


Figura 1. Protuberancias faciales de un embrión durante la cuarta semana (26).

### 2.1.2. Quinta semana

Durante la quinta semana, los procesos maxilares continúan creciendo junto a la mesénquima que unida a los procesos nasales envuelven a dichas placodas, la cual forma un par de estructuras que tienen forma de herradura, donde su rama interna es llamada protuberancia nasal medial, mientras que la rama externa corresponde a la protuberancia nasal lateral. Al crecer, estos procesos rodean la fosita nasal donde en su centro se localizan las placodas nasales, trasladando tanto las fositas nasales como los procesos nasales medios en dirección mediofrontal, que posteriormente se invaginan y forman la membrana buconasal; a su vez, esta se degenera permitiendo la comunicación de la nasofaringe con la cavidad nasal (24,26) (ver figura 2).

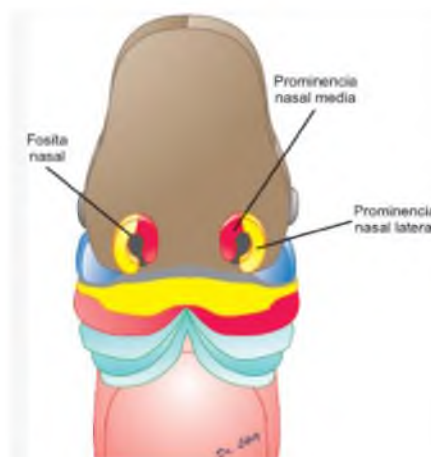


Figura 2. Protuberancias nasales de un embrión durante la quinta semana (26).



## **2.2. Formación de la cavidad bucal**

La cavidad bucal incluye los labios, los órganos dentarios, el paladar duro que es la parte anterior del techo de la boca formada por hueso, el paladar blando que conforma la parte posterior del techo de la boca formada a su vez por músculo, los dos tercios delanteros de la lengua, la encía, la mucosa bucal y el piso de la boca (25).

En la formación de la cavidad bucal participa el intestino anterior y el estomodeo, regiones que quedan en comunicación de forma temprana, cuando se divide la membrana bucofaríngea. En este proceso se desarrollan en el estomodeo las fositas nasales que, temporalmente, se encuentran separadas de este por la membrana buconasal (27).

Cabe puntualizar que en la formación de la cavidad concurren el intestino anterior (con su cubierta endodérmica) y el estomodeo (con su cubierta ectodérmica), por lo tanto, las estructuras de la región tienen su origen en una de estas capas germinativas; es así como del endodermo derivan el revestimiento epitelial del paladar blando y las glándulas submandibular y sublingual, el piso de la cavidad oral y la lengua; mientras que, del ectodermo proviene el revestimiento epitelial de encías, labios, mejillas y paladar duro, el esmalte dentario y la glándula parótida (27).

### **2.2.1. Formación del paladar**

El paladar se compone de dos partes, el duro y el blando; el paladar duro también conocido como bóveda palatina es un segmento óseo y se localiza delante del paladar blando. El paladar blando, a su vez, conocido también como velo del paladar es una estructura compuesta por tejido blando de músculo membranoso, contráctil y móvil localizado hacia atrás y debajo del paladar duro, el cual establece la separación entre la cavidad bucal y la faringe, donde de la misma forma interviene con la fonación y deglución (27–29).

El paladar se forma gracias a los procesos maxilares y a los procesos nasales medios. Entre la quinta y sexta semana se desarrolla el paladar primario; y el secundario, a expensas de la superficie interna de los procesos maxilares, entre la séptima y octava (25,30).

La formación del paladar se origina primero en el proceso de unión de los procesos nasales medios. Dichos procesos se fusionan tanto en la superficie como en profundidad, dando origen a una estructura embrionaria especial, que es llamado premaxila o segmento intermaxilar, el cual, a su vez, constituye tres estructuras: el componente labial, que incluye la parte media o filtrum del labio superior; el componente maxilar, que comprende la zona anterior del maxilar, que a su vez contiene, los cuatro incisivos superiores y su mucosa bucal; y el componente palatino que se presenta de forma triangular, con el vértice en dirección hacia atrás dando origen al paladar primario (27,30).

Respecto al desarrollo del paladar secundario, los procesos palatinos laterales o crestas se originan como resultante de los mecanismos de formación de los procesos faciales de la parte interna de los procesos maxilares y que van formando las paredes laterales de la boca. Los mismos crecen hacia la línea media, cambian de dirección dirigiéndose hacia arriba y de forma horizontal, para más adelante unirse entre sí y de esta forma constituir el paladar secundario (27,30).

Ambos procesos palatinos a las nueve semanas aparecen aproximados en dirección horizontal, más no unidos y el momento donde el paladar secundario se fusiona con el primario, es en la décima semana; dejando el rafe palatino y el agujero incisivo como huella de esta fusión entre ambos paladares. Asimismo, se forma el techo definitivo de la cavidad bucal cuando se acoplan con el tabique nasal en la parte superior y, por consecuente, el piso de las fosas nasales (22,30).

Se pueden desarrollar alteraciones en el proceso de crecimiento, las cuales se originan por un defecto de unión de las dos láminas en la línea media, produciendo un conjunto de malformaciones que pueden ir desde una úvula bífida hasta una fisura del paladar (25,27).

### **2.2.2. Formación de la lengua**

La lengua y el paladar inician su formación simultáneamente. A las cuatro semanas, surgen en la cara endodérmica del primer arco branquial dos protuberancias linguales laterales y una prominencia medial o tubérculo impar, el cual nace del mismo borde inferior de este arco (23,27).

La formación de lengua móvil o los dos tercios anteriores del cuerpo de la lengua se lleva a cabo cuando estas protuberancias linguales laterales se fusionan con la prominencia medial. Como resultado de esta fusión; en algunos casos, deja como huella una marca romboidal en la parte media de la mucosa de la lengua. Por tanto, la lengua tiene una función masticatoria en los dos tercios anteriores de la V lingual, la cual proviene de un tubérculo mesobranquial medio e impar, mirando hacia los primeros arcos y a los dos tubérculos laterales que se sitúan en el extremo ventral a cada lado del maxilar inferior. De igual forma, la lengua móvil se origina del ectodermo y endodermo. La V lingual o también conocido como surco terminal es la que separa los dos tercios anteriores de la lengua de la porción posterior o fija (27).

Con el desarrollo de la lámina linguogingival, la porción libre de la lengua se separa del piso de la cavidad oral, la capa endodérmica invade simultáneamente al mesodermo y, a su vez, provoca el deterioro de su componente central; dando origen al frenillo lingual (24).

La porción posterior o fija es endoblástica y se origina en el tejido que se forma por la fusión medial del segundo, tercero y parte del cuarto arco faríngeo. Por otro lado, en la parte caudal del tubérculo impar se desarrolla el esbozo de la glándula tiroidea, a través de una invaginación del endodermo, que se desplaza hacia abajo y al frente de la cavidad intestinal; en la base de la lengua, donde se produce la invaginación intestinal es lo que se denomina foramen caecum (27).

El glossofaríngeo le provee la inervación sensitiva a la lengua; el nervio laríngeo superior inerva la porción posterior de la lengua y la epiglotis; mientras que los músculos de la lengua están inervados por el hipogloso. El tamaño de la lengua en su desarrollo guarda una estrecha relación con su contorno craneal. Por lo tanto, dobla su longitud y su anchura desde el nacimiento del individuo hasta su adolescencia (27).

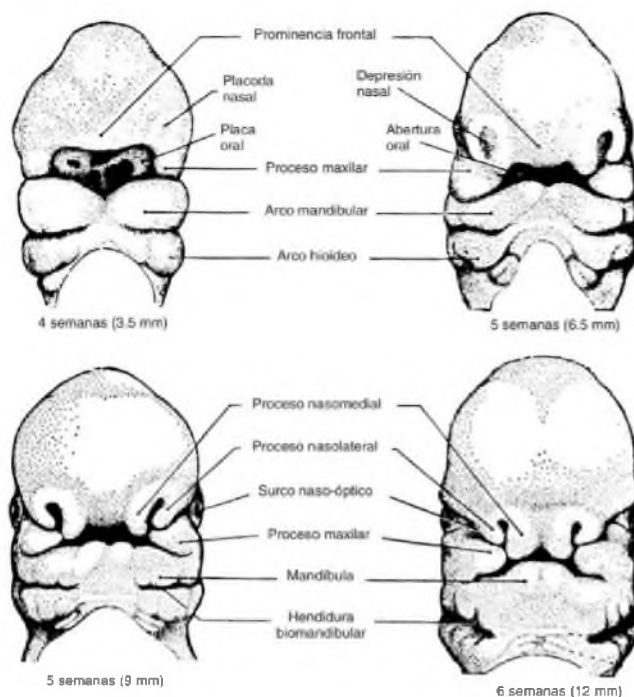


Figura 3. Desarrollo de la embriología de la cavidad bucal y la cara (27).

### 2.2.3. Embriología de los órganos dentarios

La odontogénesis es el proceso de desarrollo dentario que da lugar a la formación de elementos dentarios en el maxilar superior e inferior, en los que progresivamente aparecen dos tipos de dientes: dientes primarios y dientes permanentes; los mismos se dividen en cuatro cuadrantes, cada uno se compone de cinco dientes primarios y luego se sustituyen por ocho permanentes. Histológicamente, este proceso dental embrionario se divide en los siguientes períodos (27,31):

-Período de botón, brote o yema. En esta etapa ocurre un engrosamiento de la capa epitelial a partir de la sexta semana de vida fetal y por la rápida proliferación de algunas células de la capa basal, dan como resultado el precursor del órgano del esmalte que se conoce como lámina dental o primordio del esmalte. Poco después, en cada maxilar se presentan diez pequeños engrosamientos redondeados dentro de la lámina dental, que serán los futuros gérmenes dentales (27).

-Período de casquete o sombrero. Posterior del período de botón, la división celular origina una proliferación distinta del epitelio y esta comienza a invaginar la superficie profunda del botón donde varias capas resultan evidentes; las cuales son el epitelio dental interno, que es una capa

de células elevadas del epitelio que se encuentran a nivel de la concavidad, y el epitelio dental externo, que es una capa de células cortas epiteliales sobre la superficie externa. En su centro, las células conocidas como órgano dental o retículo estrellado se separan por un aumento del líquido intercelular mucoide, el cual es rico en glucógeno. Por consiguiente, la proliferación del epitelio se fija a la lámina dental por un trayecto epitelial que sigue creciendo y proliferando hacia el tejido conjuntivo. Y no es hasta alrededor de la octava semana de vida intrauterina, que se observa el primer esbozo de la papila dental; el cual pertenece a la condensación del tejido conjuntivo bajo el epitelio dental interno, que más tarde se convierte en la pulpa dental. Al mismo tiempo, se va formando un tejido de células de la papila dental las cuales son grandes y redondeadas, que contiene un núcleo grande y citoplasma pálido, se condensa la mesénquima que rodea el exterior del diente en desarrollo y se torna más fibroso, dando como resultado el saco dental. Dichas células formarán los tejidos periodontales, que son el cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar (31,32).

-Período de campana. Cuando se produce un ciclo de interacción entre las células epiteliales y las células del estroma mesenquimatoso, penetra más profundamente y hace que las células del epitelio odontogénico interno se diferencien en células muy cilíndricas, conocidas como ameloblastos. Este intercambio inducido de información entre el epitelio y la mesénquima se produce a través de la membrana basal. Donde los ameloblastos inducen a la formación del esmalte, debajo de los ameloblastos se encuentran las células de la papila dental, las cuales se diferencian en odontoblastos y las mismas van a contribuir a la formación de la dentina. Varias capas de células escamosas de poca altura conocidas como estrato intermedio empiezan a surgir junto al epitelio dental interno y no es hasta que finaliza la formación del esmalte de la corona que inicia la formación de la raíz. En la zona carente de esmalte que es donde hay delimitación de los epitelios adamantinos interno y externo, se forma el muñón epitelial de la raíz que prolifera, donde penetra en profundidad y preforma el esbozo de la futura raíz dental, dejando paso mediante uno, dos o tres canales a las raíces dentales. Cabe destacar que después de que el diente ha erupcionado en la cavidad oral, es que se presenta la formación completa de la raíz (27).

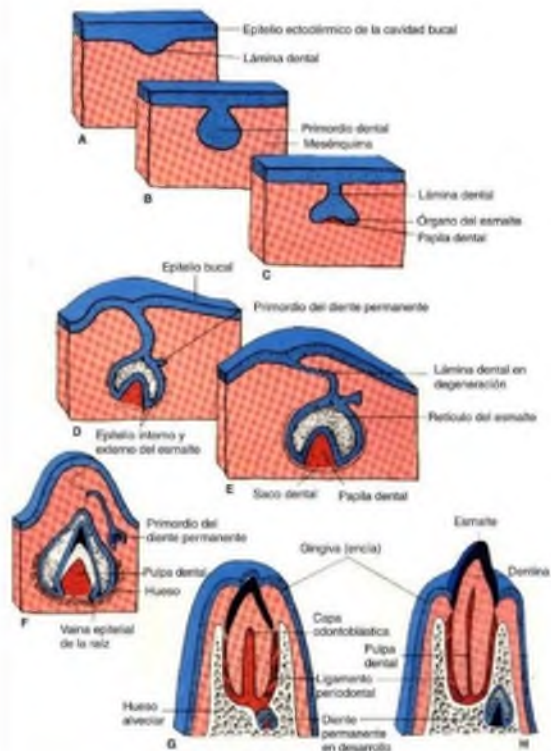


Figura 4. Formación de los elementos dentarios (27).

### 2.3. Hendidura de labio y/o paladar

Las hendiduras de labio y paladar son alteraciones congénitas que ocurren debido a la interrupción de la fusión de diversas estructuras óseas, musculares y planos cutáneos que conforman el labio superior, premaxila, fosas nasales y apófisis horizontal del maxilar. Su etología aún no está definida, pero participan diversos factores como son los genéticos y ambientales, además de la exposición a químicos, fármacos, radiación, obstrucciones físicas, hipoxia materna y deficiencias nutricionales (1).

Esta malformación se encuentra entre las alteraciones más comunes de la cabeza y el cuello. El recién nacido con hendidura de labio y/o paladar probablemente desarrolle dificultades para alimentarse, pero también desarrollará hipoacusia conductiva, problemas del habla, anomalías dentales, conflictos sociales y psicológicos (1,33).

La atención para los pacientes con hendidura labio palatina es multidisciplinaria, la primera fase del tratamiento inicia con las cirugías para reparar primero la fisura y luego la hendidura,

la edad promedio para este tratamiento es desde los seis meses hasta el primer año, luego durante la etapa de crecimiento y desarrollo del paciente se realizan correcciones cosméticas y ortodónticas (1,33).

### **2.3.1. Factores del riesgo asociados a la hendidura de labio y/o paladar**

Para comprender los mecanismos de desarrollo de las fisuras orofaciales se han realizados varios estudios de investigación para agrupar los factores que podrían provocar esta alteración, de los cuales podemos destacar (2):

-Los factores ambientales que pueden afectar significativamente el desarrollo fetal van desde la edad materna hasta el uso de medicamentos como antiepilépticos o corticosteroides, el tabaquismo y el consumo de alcohol durante el embarazo.

-Problemas nutricionales, obesidad, diabetes y falta de ácido fólico también se relacionan con el desarrollo de esta malformación.

-Los factores genéticos incluyen variantes genéticas anormales heredadas de la madre o el padre que pueden contribuir directamente a la causa del labio y/o paladar hendido, o una susceptibilidad a un mayor riesgo de desarrollar una hendidura. A menudo, el desarrollo de fisuras debe tener una correlación entre los factores que han sido expuestos.

### **2.3.2. Epidemiología**

Se dice que la tasa de hendidura labio palatina es de alrededor de 1 de cada 700 recién nacidos, aunque es más alto en Asia y más bajo en África. El paladar hendido no varía significativamente con la ubicación geográfica y tiene una incidencia de 1 de cada 1500 recién nacidos. La mayoría de los casos de la fisura labial son unilaterales (80-85%) con 33% de los que son hendiduras del lado izquierdo. En todo el mundo, la hendidura de labio y/o paladar es más común en hombres, que en mujeres. Los hombres con hendidura de labio y/o paladar tienden a tener una hendidura más severa que las mujeres. El predominio en varones es menor para formas sindrómicas definidas como cuando el bebé se presenta con otras anomalías

además de la hendidura de labio y/o paladar. Curiosamente, la frecuencia en las mujeres es mayor cuando el padre es mayor de 40 años (2).

### **2.3.3. Clasificación de las hendiduras de labio y/o paladar**

Diversos autores han descrito clasificaciones para la hendidura de labio y/o paladar; entre estas podemos destacar (34):

#### ***Davis y Ritchie (1922).***

Proponen un sistema de tres grupos que permiten la fácil descripción de la hendidura de labio y/o paladar utilizando el proceso alveolar. Los grupos se componen de la siguiente forma:

*Grupo I:* hendidura de la apófisis prealveolar (hendiduras que afectan al labio)

1. Unilateral (derecha / izquierda: completo / incompleto)
2. Bilateral (derecha: completa / incompleta; izquierda: completa / incompleta)
3. Mediana (completa / incompleta)

*Grupo II:* hendidura de la apófisis postalveolar (hendiduras que afectan el paladar)

1. Paladar blando
2. Paladar duro

*Grupo III:* hendidura del proceso alveolar (cualquier hendidura que involucre el proceso alveolar)

1. Unilateral (derecha / izquierda: completo / incompleto)
2. Bilateral (derecha: completa / incompleta; izquierda: completa / incompleta)
3. Mediana (completa / incompleta)

#### ***Víctor Veau (1931).***

En esta clasificación el doctor Veau propuso su enfoque para evaluación y manejo del labio y/o paladar hendido. Esta clasificación simplifica la de Brophy (asocia la hendidura a cada musculo y hueso involucrado).



La clasificación de Veau se describe de la siguiente manera:

Tipo I o hendiduras del paladar blando.

Tipo II o hendiduras del paladar blando y duro, hasta el agujero incisivo.

Tipo III o hendiduras del paladar duro y blando que se extienden a través del alvéolo en un solo lado.

Tipo IV o hendiduras del paladar blando y duro que se extienden a través del alvéolo en ambos lados.

### ***Fogh-Andersen (1942)***

A diferencia de Davis y Ritchie que utilizaron el proceso alveolar para dividir las hendiduras en prealveolar y postalveolar Poul Fogh-Andersen de Copenhagen fue uno de esos cirujanos que consideró el foramen incisivo, en lugar de proceso alveolar, para ser una mejor línea divisoria desde una perspectiva embriológica. Fogh-Andersen propuso una alternativa a la clasificación de Davis y Ritchie que fue compuesto por cuatro grupos:

- Fisura labial (simple o doble)
- Fisura labial con paladar hendido
- Paladar hendido aislado
- Hendiduras atípicas

Esta clasificación establece que la hendidura estaba anterior al agujero incisivo en lugar del proceso alveolar. Es importante destacar que Fogh Andersen señaló en sus grandes investigaciones epidemiológicas que cierto grado de fisura labial era invariablemente observado en asociación con la división del alveolar proceso, lo que sugiere que el labio fisurado y el alvéolo fueron asociados y posiblemente relacionados etiológicamente.

### ***Kernahan y Stark (1958)***

Estos investigadores también asociaban la clasificación de la hendidura utilizando el foramen mentoniano, apoyando la teoría de Fogh de esta línea divisoria como evidencia más actual de la embriogénesis facial.

La clasificación de Kernahan y Stark se compone de la siguiente forma:

- Hendiduras de estructuras anteriores al agujero incisivo
- Hendiduras de estructuras posteriores al agujero incisivo
- Hendiduras que afectan estructuras anterior y posterior a el agujero incisivo

Se agregaron modificadores para describir la lateralidad (unilateral/bilateral/mediana) y la gravedad (total/subtotal).

### *Asociación americana de paladar hendido (1960).*

La asociación americana de rehabilitación de paladar hendido propuso un comité para clasificar las hendiduras de la siguiente manera:

Hendiduras del prepalato (fisura del labio y embriológico paladar primario)

- Labio leporino (queilosquisis)
- Alvéolo hendido (alveolosquisis)
- Labio leporino, alvéolo y paladar primario (veolosquisis queiloal)

Hendiduras del paladar (hendidura del embriológico paladar secundario)

- Hendidura del paladar duro (uranosquisis)
- Hendidura del paladar blando (estafilosquisis o veloesquisis)
- Hendidura del paladar duro y blando (uranoestafilosquisis)

Hendiduras del paladar y del paladar (alveolocheilopala tosquisis)

Hendiduras faciales distintas de la prepalatal y palatina

- Hendidura del proceso mandibular
- Hendiduras naso-oculares
- Hendiduras oro-oculares
- Hendiduras oroaurales

## **2.4. Microformas asociadas a la hendidura de labio y/o paladar**

Sharma y Kharbanda (4) han descrito a las microformas como el resultado de la expresividad variable genética de las hendiduras orofaciales y que puede ocasionar alteraciones en diversos tejidos subyacentes. Mossey et al. (5) describen en su artículo que las microformas que se

relacionan con la fisura de labio y/o paladar no sindrómico son: úvula bífida, bóveda palatina profunda, arco maxilar en forma de V, paladar hendido submucoso, torus palatino, agenesia de dientes incisivos centrales y laterales superiores, dientes supernumerarios, dientes laterales cónicos, labio fisurado microformado y asimetría nasal.

Para fines de este estudio, se estarán agrupando las microformas en función de la forma de evaluación del odontólogo en microformas intraorales y microformas extraorales. De la misma manera en que fueron agrupadas en el estudio de Cabral et al. (19).

## **2.4.1. Microformas intraorales**

### **2.4.1.1. Torus palatino**

El torus palatino se define como un crecimiento excesivo congénito benigno del hueso, el cual daña al paladar duro y a los procesos palatinos. Tiene una prevalencia aproximada del 20% en la población general, tratándose de la exostosis intraoral más común y presentándose con mayor frecuencia en mujeres y en la raza negra. Su etiología es desconocida, planteándose como posible agente causal una combinación de factores tanto ambientales y genéticos. Su tratamiento no está justificado por tratarse de lesiones benignas y por lo general asintomáticas. En caso de molestia, requerimiento de tratamiento protésico o necesidad de injerto óseo alogénico, se puede realizar una extirpación quirúrgica (35).

Existe cierta controversia en cuanto a la consideración de esta patología como microforma, debido a que varios investigadores han realizado estudios y establecen que la aparición del torus palatino se puede estar asociadas a dimensiones sagitales cortas y transversales anchas de la arcada dentaria o también su manifestación puede estar relacionada al sexo y la raza del individuo tal como describen Sergani et al. (36) en su artículo.

### **2.4.1.2. Anomalías dentarias**

Son un conjunto de alteraciones de forma, número o tamaño, localizados en los órganos dentarios, que pueden ocurrir durante su desarrollo y dependen de derivaciones genéticas y

moleculares. Estas anomalías también son causadas por factores traumáticos, microbiológicos y ambientales (37,38).

#### **2.4.1.2.1. Agenesia dental**

Es la ausencia de uno o más gérmenes de los órganos dentarios, y puede aparecer tanto en dientes permanentes como temporales, teniendo los permanentes mayor predisposición. Por tanto, esta anomalía es la anomalía craneofacial más común, afectando al 20% de la población mundial, y está directamente relacionada con otros trastornos genéticos o, en algunos casos, puede presentarse sin ningún componente genético. Esta anomalía dental puede causar alteraciones estéticas, disminución del hueso de la cresta alveolar y maloclusiones, es por esto que su tratamiento debe iniciar de forma temprana, ya sea a nivel protésico u ortodóntico. (39,40).

##### **2.4.1.2.1.1. Etiología**

Las causas de la agenesia dental se remontan a orígenes patológicos, ambientales, evolutivos y genéticos. Colectivamente, puede estar asociado con mutaciones en los genes PAX9 y MSX1, y con algunos síndromes como la displasia ectodérmica. Por lo tanto, a menudo pueden ser genéticos y rara vez ambientales, como traumatismos, infecciones y exposición a sustancias químicas (40,41).

Cabe señalar que el crecimiento de los dientes puede ser anormal debido a diversos factores externos a los que el proceso de formación es sensible, como la radioterapia, la quimioterapia o el uso de células madre; afecta a microorganismos de distinta distribución etaria, aunque esta anomalía también puede estar asociada a la exposición a contaminantes que contienen dioxinas (40,41).

##### **2.4.1.2.2. Clasificación de las anomalías dentales**

Estas anomalías se dividen en tres grupos (2):

-Hipodoncia, es la ausencia de uno a cinco dientes.

-Oligodoncia, que es la ausencia de seis o más dientes, y excluye el tercer molar.

-Anodoncia, es la ausencia de todos los dientes primarios o permanentes. Este tipo de anomalía puede ser parcial o completa.

#### **2.4.1.2.3. Incisivo lateral cónico**

Los incisivos laterales maxilares son los dientes de los que observamos una gran variabilidad en su forma y tamaño, además de presentar una alta frecuencia de ausencia congénita detrás de los terceros molares, según la literatura, del desarrollo embrionario durante la fusión de los procesos faciales o formación dental. Esto puede dar lugar a diversas variaciones anatómicas, en las que los incisivos laterales tienen forma de clavija o cónica; incisivos laterales, en forma de T o triangulares y en forma de barril (42).

Los dientes cónicos se pueden identificar por presentar el ancho mesio-inciso-distal de la corona más corto o estrecho que el ancho cervical. Es por esta forma, que los dientes con que presentan la anomalía tienen un aspecto cónico. Esta anomalía compromete comúnmente los incisivos laterales superiores y pueden ser unilaterales o bilaterales (42).

#### **2.4.1.2.4. Dientes supernumerarios**

Los dientes supernumerarios, también conocidos como hiperdoncia o desarrollo de dientes extras, son dientes que se exceden de la fórmula dental normal, independientemente de su morfología o localización (38,43).

Puede aparecer en diferentes etapas del desarrollo humano, tanto en forma de dientes deciduos, mixtos y permanentes; es uno de los factores implicados en la etiología de las maloclusiones y provoca cambios en la línea media, diastemas, retención de órganos dentales, apiñamiento, resorciones radiculares y otros defectos y malformaciones dentales (43,44).

##### **2.4.1.2.4.1. Clasificación de los dientes supernumerarios**

De acuerdo a su morfología, se clasifican en (43,44):

-Complementario o eumórfico: es una duplicación de la serie de dientes normales; los más comunes son los incisivos, premolares y molares permanentes superiores

-Rudimentario o dismórfico: son de forma y tamaño irregulares y también son de menor tamaño. Estos podrían ser:

-Cónicos.

-Tubercular.

-Molariformes.

De acuerdo con su localización, se pueden clasificar en (43,44):

-Paramolar: molar pequeño y rudimentario, ubicado en el vestíbulo o en la parte lingual, detrás de los molares superiores, o en el espacio entre el segundo y el tercer molar.

-Distomolar: ubicado en el lado distal del tercer molar, es pequeño y rudimentario y rara vez impide la erupción normal de los dientes.

-Mesiodens: Se localizan entre los incisivos centrales maxilares, los cuales pueden ser únicos, múltiples, unilaterales o bilaterales, erupcionados o impactados, horizontales, verticales o invertidos.

### **2.4.1.3. Úvula bífida**

El músculo uvular, durante su contracción, ayuda al movimiento de cierre de la orofaringe. La submucosa de la úvula, que es muy rica en glándulas salivales, también permite una buena lubricación salival de la orofaringe y facilita tragar la comida. La úvula bífida es una anomalía de la úvula, que se divide en la línea media de distal a proximal; en comparación la úvula normal, tiene menos cantidad de tejidos musculares. Este hallazgo se considera una malformación embriológica y existe en el 2% de la población general. La prevalencia de esta es mucho mayor que la del paladar hendido (45,46).

En la séptima semana de edad gestacional, los procesos palatinos que se originan en el proceso maxilar son inicialmente en posición vertical, luego, con el crecimiento mandibular la lengua baja y permite una rotación horizontal de los procesos palatinos y una fusión craneocaudal medial, por lo tanto, la interrupción en la unión de los procesos de forma normal produce este tipo de anomalía (45).

Una anomalía de fusión en el paladar primario causa una hendidura labial o labio-maxilar, mientras que, si el defecto está en la formación del paladar secundario, provocará un paladar hendido, paladar hendido submucoso o úvula bífida según el momento de la anomalía de la fusión (45).

#### **2.4.1.4. Paladar hendido submucoso**

Durante la sexta y la décima semana de vida intrauterina la cavidad bucal y la cavidad de nasal se comunican de manera que forman una sola. Como resultado del desarrollo medial del proceso maxilar, los dos procesos nasales medios se fusionan superficial y profundamente. Las estructuras que componen estos procesos se denomina segmento intermaxilar y consisten en un componente labial que forma los pliegues nasolabiales, en la parte superior de los labios, y un componente maxilar que incluye los cuatro incisivos y forma el arco triangular del paladar primario. El segmento intermaxilar continúa creciendo en dirección craneal, si se interrumpe su proceso entonces se desarrolla la úvula bífida o el paladar submucoso (47).

El paladar hendido se diagnóstica a primera vista observando directamente el paladar; si la úvula es bífida, ancha o tiene un surco central y si en la línea media del maxilar hay una zona translúcida y por la palpación se confirma la falta de unión muscular central y en los pacientes mayores durante la pronunciación de la bocal "a" se les escucha con voz gangosa, esto evidencia diástasis. Con la presencia de todos estos signos estamos frente a un paladar hendido submucoso (47).

#### **2.4.1.5. Bóveda palatina profunda**

La maduración y el desarrollo de la función orofaríngea son procesos complejos que involucran el desarrollo craneofacial y la fisiología oclusal. La actividad muscular anormal tiene un efecto perjudicial sobre el desarrollo de las estructuras bucales, así como sobre la maduración de las funciones estomatognáticas. Estas alteraciones incluyen mala posición dental, patrones de respiración anormales, dificultad para hablar y problemas psicológicos (48).

Cabe señalar que la alimentación, la masticación, la deglución, la respiración y los sonidos son parte del sistema neuromuscular funcional, y la respiración juega un papel muy importante para mantener y estimular el crecimiento y el equilibrio durante y después del desarrollo craneal (48).

## **2.4.2. Microformas extraorales**

### **2.4.2.1. Labio fisurado microformado**

El labio fisurado microformado es una manifestación de una hendidura incompleta del labio superior, caracterizada por una depresión en la piel al nivel del margen del filtrum, asimetría del margen de la mucosa de la piel al nivel del pico de Cupido y asimetría en la parte superior del músculo orbicular de los labios y ligera deformación de la nariz. Este es un caso de fácil reparación y aparentemente poco grave (3,16).

La etiología del labio fisurado microformado se relaciona con los factores que provocan la fisura. Esta malformación puede provocar alteraciones estéticas y funcionales que deben ser considerados, por lo que es fundamental conocer las características anatómicas y fisiológicas de esta alteración, ya que muchas veces son más extensas que sus manifestaciones (3).

En la literatura se describen tres tipos de clasificaciones para estas microformas (3):

-Forma menor. Es una fisura mucocutánea que se extiende 3 mm o más por encima del nivel del vértice en el lado normal del arco de Cupido, caracterizada por la ausencia del borde del bermellón en la superficie media de la fisura, un surco cutáneo con una depresión muscular que se acentúa al contraer los labios, deformidad de la nariz e hipoplasia del tubérculo medio.

-Microforma. Esta fisura mucocutánea se extiende menos de 3 mm por encima del nivel de la cresta en el lado normal del arco de Cupido. Hay falta de bermellón en la cara medial de la fisura, depresión muscular en el borde del filtrum, a veces con una protuberancia central prominente, la longitud del hueso nasal es casi normal, una pequeña depresión del vestíbulo nasal y el desplazamiento lateral de la base del ala de la nariz.



-Mini-microforma. Es una muesca o discontinuidad en la unión de la membrana mucosa en la cabeza del arco de Cupido. Hay un deterioro muscular variable, especialmente en el vestíbulo de las fosas nasales, y la deformación de la nariz puede ser variable.

#### **2.4.2.2. Asimetría nasal**

La asimetría nasal es una alteración a nivel de la línea media y la pirámide nasal, la misma se produce como resultado de los traumas, también puede ocurrir como deformidad genética o idiopática (49,50).

Por lo general, la parte dorsal de la nariz se concentra a lo largo de la línea media de la cara, pasando por la línea de la glabella, el surco del labio superior y el centro del mentón. En los casos de desviación parcial, solo queda una parte de la nariz; ocurre en los casos en que el puente de la nariz está curvado hacia un lado, tiene forma de C; cuando las dos secciones están dobladas en direcciones opuestas, tienen forma de S, y cuando toda la sección de la nariz apunta hacia un lado, tenemos una desviación completa (51). La asimetría facial está altamente correlacionada con el atractivo físico. Por lo tanto, no es de extrañar que las deformidades faciales que disminuyen la simetría facial preocupan a los pacientes, que a menudo solicitan procedimientos reconstructivos para restaurar la simetría (50).

### **2.5. Conceptos genéticos**

En esta sección trataremos los diferentes conceptos básicos relacionados con la genética y los patrones de herencia, que pueden ayudar a identificar si una familia es dominante o recesiva.

#### **2.5.1. Conceptos básicos**

El ADN o ácido desoxirribonucleico es una molécula delgada y larga constituida por dos ejes entrelazados que forman una doble hélice. Estas hebras están formadas por subunidades repetidas de manera lineal, llamadas nucleótidos, estos a su vez están constituidos por tres partes: una base nitrogenada, desoxirribosa, y un grupo fosfato. Esta molécula contiene toda la información genética de cada ser humano (52).

El ARN o ácido Ribonucleico es una molécula formada por una cadena simple que puede adoptar estructuras lineales o secundarias. Las bases nitrogenadas que los forman son Guanina, Adenina, Uracilo, Citosina y el azúcar es la Ribosa. Clásicamente se distinguen tres tipos de ARN (52):

-ARN ribosomal (ARNr): el cual junto a las proteínas ribosomales forma los ribosomas donde se sintetizan las proteínas.

-ARN mensajero (ARNm): transporta el mensaje del núcleo procedente del ADN y lo transfiere al citoplasma.

-ARN de transferencia (ARNt): compuesto por una estructura secundaria llamada hoja de trébol formada por tres zonas que presentan horquillas. Su función es el transporte de aminoácidos hasta los ribosomas.

Mientras que el genotipo se refiere al mapa genético de una persona a nivel del ADN, es decir, describe las bases o letras del ADN que se encuentran en lugares específicos del genoma. Por su parte, fenotipo es el genotipo observado con características morfológicas, clínicas, celulares y bioquímicas. Se considera fenotipo aquel que indica la ausencia o presencia de una enfermedad, sin embargo, también expresa cualquier cambio patológico, incluyendo aquellos detectados únicamente por análisis de sangre o por estudio de tejidos, y así, un fenotipo puede ser normal o mórbido. Por su parte, el genotipo de una persona está formado por un grupo de alelos que son la fuente del componente genético, tanto dentro de un solo locus como en todos o en una combinación de ellos. Mientras que el fenotipo es lo que se observa a partir de un genotipo con características morfológicas, clínicas, citológicas y bioquímicas (52).

Cuando se refiere al árbol genealógico, corresponde a los trastornos monogénicos los cuales se caracterizan por patrones hereditarios entre familias; para identificar dicho patrón de transmisión, se debe indagar la información concerniente a la historia familiar de la persona, esta se resume y queda plasmada en el árbol genealógico, mediante figuras o símbolos estandarizados propuestos por Barnett et al. (53). La familia de la cual se obtiene la información durante la recogida de los datos se considera que forman parte del árbol genealógico, en la cual el miembro familiar que se encuentra afectado por la patología estudiada es el probando (54,55).

Los miembros pueden organizarse según el grado de consanguinidad entre los familiares, correspondiendo al primer grado, los padres, hijos y hermanos, y al segundo grado, los abuelos y nietos; tomando en cuenta la cantidad de generaciones que se encuentran plasmadas en el árbol genealógico (53). En el caso en que las parejas tengan uno o más antepasados comunes son consanguínea (55).

### **2.5.2. Herencia mendeliana**

Pueden encontrarse diferentes patrones hereditarios observables en los árboles genealógicos, manifestado afectados en una o varias generaciones o con mayor predilección sobre un sexo (54,55). El fenotipo dominante únicamente se expresa cuando uno de los padres es el que aporta el cromosoma que contiene el alelo mutante y el otro es el alelo normal en el locus correspondiente, también puede ser recesivo, donde ambos cromosomas aportados por los padres son portadores del alelo mutante en ese locus (55).

La ubicación del cromosoma en el locus es considerada como autosoma el cual va desde uno a 22 cromosomas, o también los cromosomas sexuales que son los X e Y. Es fundamental tener conocimiento de la diferencia entre los genes que se ubican en los cromosomas sexuales y aquellos que se presentan y guardan relación con la herencia ligada al cromosoma X o Y (53,55). Cabe señalar que todos los loci que existen en el cromosoma X están ligados genéticamente al mismo cromosoma, debido a la participación en la recombinación meiótica, que se producen cuando hay dos cromosomas X presentes durante la gametogénesis femenina, pero no pueden recombinarse con el cromosoma Y mientras se da el proceso de la gametogénesis masculina. De la misma manera, existe una pequeña cantidad de los llamados genes pseudoaleatorios, que se ubican en el cromosoma X y no muestran heredabilidad (55).

Se describen cuatro 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. Por su parte, estos patrones presentados en el árbol genealógico se observan respecto a los alelos que producen enfermedades; también se pueden distinguir otros tipos de trastornos por la mutación del genoma mitocondrial (55).

### **2.5.3. Herencia autosómica y ligada al cromosoma X**

Cuando un gen anormal se distingue como autosoma o está ligado al cromosoma X, va a coadyuvar en la expresión fenotípica de la enfermedad. Cabe acentuar que de manera general los trastornos autosómicos pueden afectar tanto a hombres como mujeres. Sin embargo, cuando se refiere al cromosoma X la situación puede variar (55).

Para algunas afecciones ligadas al cromosoma X, una sola copia de una variante patogénica es suficiente para causar la enfermedad, incluso en mujeres con un segundo cromosoma X. Si un hombre porta una mutación ligada al cromosoma X, sus hijas heredarán su mutación y sus hijos no. Si una mujer tiene una variante ligada al cromosoma X, cada hijo tiene un 50% (1 en 2) de posibilidades de heredar la variante, ya sea niño o niña. En cualquier individuo con una variante ligada al cromosoma X, la gravedad de los síntomas, si los hay, dependerá de las circunstancias, los genes y las variantes involucradas, y si la persona tiene un segundo cromosoma X sin la variante patógena (55).

### **2.5.4. Herencia autosómica recesiva**

La herencia recesiva se describe como un fenotipo expresado 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 (55).

Los trastornos recesivos son producidos por mutaciones, las cuales eliminan o reducen la función del producto del gen; denominado también como mutaciones con pérdida de función (55). Por la eliminación o alteración de la función de una enzima puede ocasionar algunas enfermedades recesivas; para evitar dichas mutaciones que son hereditarias, los heterocigotos pueden elaborar una cantidad suficiente del producto, para entonces producir una reacción enzimática necesaria para la realización fisiológica normal (53).

### **2.5.5. Herencia autosómica dominante**

En la herencia dominante, el fenotipo de expresión de los individuos que son homocigotos y heterocigotos para un alelo mutante se hereda de generación en generación. Por ello, estos

trastornos aparecen si el alelo que se considera normal produce el gen normal, o en caso contrario, es decir, el gen dominante, siempre estará presente. Así, este tipo de enfermedad afecta tanto a los heterocigotos como a los homocigotos (54).

## **2.5.6. Factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos**

### **2.5.6.1. Penetrancia y expresividad**

Algunas enfermedades genéticas tienen una clara segregación en familias, lo que sugiere que el fenotipo anormal es fácilmente distinguible del fenotipo normal. Sin embargo, algunos trastornos no se expresan por completo en una persona, aunque el mismo genotipo esté presente en otros miembros de la familia. En algunos casos, aunque compartan el mismo trastorno, éste puede presentarse de forma diferente en cuanto a la edad de inicio del trastorno, la gravedad clínica y los signos y síntomas presentes en la patología (55).

Del mismo modo, la expresión fenotípica de un genotipo anormal puede verse alterada con la edad, donde los efectos de dicha expresión pueden modificarse o no estar bien definidos en adultos mayores, así como por factores ambientales; interfiriendo en el diagnóstico certero y creando inconvenientes a la hora de interpretar genealogía. Por tanto, existen dos mecanismos que ayudan a reconocer estas diferencias de expresión (54).

Los trastornos dominantes se ven muy poco en la genética médica. No obstante, se observa el trastorno más grave en los casos homocigotos en comparación con los heterocigotos, si ocurre lo antes explicado se dice que es una patología o un trastorno semidominante o de dominancia incompleta (54).

Así mismo, la herencia de un fenotipo se denomina recesiva o dominante, de manera similar se llaman los alelos, afectados o mutantes; dependiendo si pueden ser modificables del fenotipo, sean homocigotos o heterocigotos, por esta razón cuando se utiliza el término gen o alelo dominante o alelo recesivo, se hace con mayor frecuencia de manera laxa (54).

La penetrancia es la probabilidad de que exista cualquier nivel de expresión fenotípica en un gen. Mientras que, la penetrancia reducida es cuando la frecuencia es menor al 100%. Por tanto,

la penetrancia es un término absoluto, en otras palabras, es la probabilidad de que individuos que presentan un genotipo tengan una afición o inclinación a sufrir este trastorno (55).

La expresividad, es la manera por la cual se expresa el fenotipo según la gravedad del trastorno en individuos 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. Puede existir el caso de que en el mismo árbol familiar varios miembros presenten los mismos genes mutantes y, por lo tanto, presenten los mismos síntomas, mientras que los demás miembros pueden presentar síntomas diferentes según el órgano o tejido que se encuentre afectado (55).

#### **2.5.6.2. Otros factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos**

En los árboles genealógicos donde se presentan trastornos que involucran un solo gen, conocido como monogénicos, se clasifica el patrón de herencia como autosómico o ligados al cromosoma X o se clasifican como dominantes o recesivos. El patrón herencia por su parte puede estar afectado por algunos factores que hacen más incómoda la interpretación de este (53,55).

Cabe señalar que se pueden presentar dificultades a la hora de realizar el diagnóstico cuando se trata de una penetrancia reducida o expresividad variable, debido a que durante el momento de analizar o evaluar una patología o trastorno en distintos miembros de una familia, pueden existir factores genéticos y ambientales que pueden interferir en la expresión del gen. Por lo tanto, algunas personas que poseen determinados fenotipos no logran sobrevivir hasta el momento del parto; debido a la falta de información certera acerca de la presencia de estas alteraciones en el entorno familiar (55).

A su vez, las distintas apariciones de las mutaciones que permiten que la enfermedad sea dominante y esté ligada al cromosoma X y debido a que en la actualidad las familias tienen poco miembros, dificulta establecer un patrón de herencia concreto o bien definido (55).

## CAPÍTULO 3. LA PROPUESTA

### 3.1. Formulación de la hipótesis

H<sub>1</sub> Existe mayor número de microformas con diferencias significativas en las familias de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico con respecto a las familias que no tienen la malformación.

H<sub>0</sub> No existe diferencia significativa en cuanto a hallazgos de microformas entre familias de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico y las familias no afectadas con la malformación.

### 3.2. Variables y operacionalización de variables

#### 3.2.1. Variables dependientes

-Microformas

#### 3.2.2. Variables independientes

-Tipo de hendidura

-Sexo

-Edad

-Grado de consanguinidad

-Nexo sanguíneo

#### 3.2.3. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Dimensión
Microformas	Características fenotípicas que pueden provocar alteraciones	Extraorales Intraorales	<b>Extraorales:</b> -Asimetría nasal.

	subyacentes en los tejidos (4).		<ul style="list-style-type: none"> <li>-Labio fisurado microformado.</li> <li><b>Intraorales:</b></li> <li>-Dientes supernumerarios.</li> <li>-Torus palatino.</li> <li>-Agnesia de incisivo lateral superior.</li> <li>-Úvula bífida.</li> <li>-Bóveda palatina profunda.</li> <li>-Ausencia congénita de dientes anteriores.</li> <li>-Arco maxilar en forma de V.</li> <li>-Incisivos laterales cónicos.</li> <li>-Paladar submucoso.</li> </ul>
Tipo de hendidura de labio y/o paladar	Clasificación de la fisura según el grado de complejidad y los tejidos afectados.	Características de la hendidura y su extensión en los tejidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Labio</li> <li>-Labio y paladar</li> <li>-Paladar</li> </ul>
Sexo	Características distintivas que se presentan en la especie humana. Dividiéndolos en femenino y masculino.	Características fenotípicas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Femenino</li> <li>-Masculino</li> </ul>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento.	Años de vida cumplidos.	Rango de edad: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menos de 10</li> <li>-10 a 19.</li> <li>-20 a 29</li> </ul>



			-30 a 39 -40 a 49 -Más de 50
Grado de consanguinidad	Se define como la relación entre las distintas generaciones de una familia y la distancia que existe entre estas generaciones.	Línea de consanguinidad en la que se ubica en el árbol genealógico.	-Primer grado -Segundo grado -Tercer grado
Nexo sanguíneo	Es el vínculo que une a las personas que descienden unas de otras o que tienen un ascendente en común (unidas por comunidad de sangre).	Nexo sanguíneo	-Madre -Padre -Hermanos -Linaje materno -Linaje paterno

## **CAPÍTULO 4. MARCO METODOLÓGICO**

### **4.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional de casos y controles de corte transversal, donde se pretendía comparar un grupo de familias de niños afectados con hendidura de labio y/o paladar con un grupo control de familias sin antecedentes de esta malformación. Evaluando la prevalencia de las microformas y relacionarlas con el sexo, tipo de hendidura y grado de consanguinidad en estos grupos de estudio.

### **4.2. Localización y tiempo**

Se efectuó el estudio realizando visitas domiciliarias a familias que residen en diferentes provincias de la zona norte de República Dominicana, las mismas fueron contactadas a través del banco de pacientes de la Fundación Niños que Ríen, Moca, provincia Espaillat; y las familias de procedencia en Santo Domingo fueron contactadas por un anuncio difundido por redes sociales, durante el período marzo-mayo del año 2022.

### **4.3. Universo y muestra**

#### **4.3.1. Universo**

El universo estuvo conformado por familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido de procedencia y que residen en diferentes partes de la zona norte y la provincia de Santo Domingo de República Dominicana y, en el período marzo-mayo del año 2022.

#### **4.3.2. Muestra**

Se trató de un tipo de muestreo no paramétrico con una técnica a conveniencia y bola de nieve, donde se evaluaron 145 participantes agrupados en 47 familias, correspondientes a 28 familias de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico y 19 familias sin antecedentes de la malformación. Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión.

#### **4.4. Unidad de análisis estadístico**

La unidad de análisis estuvo representada por la presencia de microformas reconocidas en exploraciones clínicas y a través de registros fotográficos. Se agregó la información a la base de datos de un documento de Google online denominado Microsoft Excel, ya conformada en el anterior estudio de Cabral et al. (19), en la cual se añadieron todos los datos obtenidos en el instrumento de recolección y la información obtenida 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**

Para el grupo caso, de familias de niños con labio/o paladar hendido no sindrómico los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta fueron los siguientes:

- Familias procedentes de la zona norte del país.
- Familias que en su descendencia se haya presentado hendidura de labio y/o paladar no sindrómico.
- Familias que cumplieran con el primer y segundo grado de consanguinidad (abuelos, padres/madres y nietos).
- Familias que aceptaran voluntariamente participar en el estudio y firmaran el consentimiento informado.

Para el grupo control, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Familias procedentes de la zona norte del país.
- Familias procedentes de la provincia de Santo Domingo.
- Familias sin antecedentes de malformaciones congénitas.
- Familias que cumplieran con el primer y segundo grado de consanguinidad (abuelos, padres/madres y nietos).
- Familias sin antecedentes de trastorno o síndrome.

#### **4.5.2. Criterios de exclusión**

Para el grupo caso, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Familiares que hayan sufrido un accidente o traumatismo con consecuencias en la cara y la cavidad bucal.
- Familiares del probando que presentaran cicatrices en la zona de estudio.
- Familias que presentaran síndromes o alguna condición sistémica asociada a la hendidura del labio y/o paladar.
- Familiares con antecedentes de consumo de sustancias farmacológicas durante el proceso de gestación asociada a hendidura de labio y/o paladar.
- Familias que no cumplieran con el primer y segundo grado de consanguinidad (abuelos, padres/madres y nietos).
- Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Para el grupo control, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Entrevistados que hayan sufrido un accidente o traumatismo con consecuencias en la cara y la cavidad bucal.
- Entrevistados que presenten cicatrices en la zona de estudio.
- Familias que no cumplan con el segundo grado de consanguinidad (abuelos, padres/madres y nietos).
- Familias o miembros de la familia que no aceptaron participar.

#### **4.6. Técnicas y procedimientos para recolección y presentación de información**

##### **4.6.1. Calibración del operador y prueba piloto**

Para el desarrollo de esta investigación se utilizó la ficha de recolección de datos creada para el trabajo de grado “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” (19) elaborada específicamente como instrumento, respaldado

por una revisión de literatura y luego autorizada por expertos (dos genetistas y un epidemiólogo), la misma fue impresa al momento de realizar la recolección.

El instrumento de recolección de datos se encontraba distribuido en el siguiente orden: identificación institucional, seguido del título de la investigación, en la esquina superior izquierda presenta un acápite donde se debe colocar la fecha, seguido del número o ID de la familia, para mayor facilidad de la identificación de los grupos familiares, seguido de esto se encontraba un apartado de datos personales del paciente donde se debe especificar: nombres, apellidos, sexo, edad, teléfono, procedencia y dirección. En cuanto a las informaciones que el estudio requería, la ficha contenía cuatro acápites: el primero, hacía referencia a las fotografías, en el que se colocaron los códigos de cada fotografía tomada al participante, el siguiente acápite fue el de antecedentes médicos y odontológicos donde se recopilaron una serie de preguntas de interés para el estudio, luego se encontraba el apartado de diagnóstico de labio y/o paladar hendido para las familias que aplicaran y por último se encontraba el apartado de microformas, donde se identificaron un total de 11 microformas (ver anexo 1 y 2).

El árbol genealógico es una gráfica que representa la relación que guardan los distintos miembros de la familia. Para realizarlo se deben tomar en cuenta al menos tres generaciones, para que este tenga validez. Para realizar el árbol genealógico se utilizaron símbolos para identificar si una persona es de género masculino o femenino, si padecen alguna enfermedad o condición especial, entre otros; y mediante líneas se identifica la relación que tienen uno con otro. Para entender la nomenclatura utilizada para graficar el árbol genealógico se sugiere estudiar la nomenclatura recomendada por Bennett et al. (53) (ver anexo 3 y 4).

Por último, el instructivo para los registros fotográficos fue facilitado por la Dra. Mónica Cabral y Dra. Patria De Los Santos en la biblioteca y área clínica de la Escuela de Odontología durante un encuentro; para el entrenamiento se contó con una parte práctica, utilizando 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.

Las fotografías tomadas como evidencia de las microformas identificadas en el estudio fueron: de perfil (derecha e izquierda), frontal (extraoral, extraoral tercio medio e intraoral), oclusal (maxilar superior e inferior) y laterales (derecha e izquierda) (ver anexo 5).

Para la realización de las fotos intraorales, las características de programación de la cámara fueron la siguiente: apertura 1/80, ISO:200, foco: 32, 1/2-1/4 flash y Af: one shoot.

Y para la realización de las fotos extraorales, las características de programación de la cámara fueron la siguiente: apertura 1/125, ISO:800, foco: 25, 1/64 flash, Af: one shoot.

Para obtener las fotografías se tomaron en cuenta la programación de la cámara y así buscar nitidez tanto en las fotos intraorales como extraorales. También, la cámara debía estar paralela a la cara del participante, la distancia debía ser de un metro entre el operador y el participante y para las fotografías extraorales, la cabeza debía estar derecha y con la vista al frente. Posteriormente con estas las imágenes se confirmaron las microformas presentes en el participante tanto extraoral como intraoral (ver anexo 6).

Para la prueba piloto las estudiantes a cargo de la investigación realizaron la evaluación extraoral e intraoral a una familia conformada por abuelos, padres y nietos, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, utilizando la ficha clínica anteriormente descrita, toma de fotografías, concluyendo con la elaboración del árbol genealógico. Dicha prueba fue evaluada por la asesora metodológica, la cual corroboró que las investigadoras estaban listas para iniciar el proceso de recolección de datos.

#### **4.6.2. Selección de la muestra**

Fue realizada por parte de los clínicos a cargo, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, para así evitar el sesgo. Se les propuso a los participantes una constancia de autonomía escrita, conocida como consentimiento y asentimiento informado (ver anexo 7 y 8), donde se les explicó a los participantes en qué consiste la investigación, su función como participante, su derechos y beneficios esperados con la investigación, y que estos autorizan a los encargados, dicha evaluación y participación en el estudio.

#### **4.6.3. Recolección de la información**

Se coordinaron encuentros en los hogares de los participantes, contactándolos mediante llamadas telefónicas donde se les especificó que es necesario que estén presentes varios

integrantes de la familia por las menos tres generaciones que abarquen (abuelos, padres e hijos) y en caso de ausencia de uno de los abuelos debía estar presente un hermano del padre o la madre. También, durante la llamada se realizaron una serie de preguntas para comprobar que los participantes no presentaban síndromes y progresar un poco sobre la información; se les explicó en qué consistía el estudio para confirmar interés de participación (ver anexo 7).

La recolección de datos se realizó mediante visitas domiciliarias en diferentes provincias de la zona norte del país “Santiago, Espailat, La Vega” y en la provincia de Santo Domingo, dependiendo de la ubicación residencial de dichas familias, estas visitas se realizaron en el período de marzo-mayo del año 2022.

Una vez en el domicilio de las familias el protocolo a seguir fue: presentación del estudio y consentimiento de participación, elaboración de árbol genealógico, completar la ficha de recolección de datos y registros fotográficos.

#### **4.7. Plan estadístico de análisis de información**

Para el análisis de los datos obtenidos durante el estudio, estos fueron ingresados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016. Se desarrolló una estadística descriptiva de las variables resultantes y se realizó análisis estadístico con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, versión 23, para evaluar posible asociación entre algunas variables, dependiendo del comportamiento de estas; esta actividad fue asesorada por un estadístico y/o profesional de esta área. Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes, mediante métodos univariados y bivariados. En otro orden, para el diseño de los cuadros estadísticos se utilizó el programa de Microsoft Word 2016.

Se aplicó estadística descriptiva, realizando pruebas de tendencia central como la media aritmética con desviación estándar para obtener los resultados de datos sociodemográficos. Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba de chi-cuadrado, teniendo en cuenta los valores de  $p < 0.05$  para la significancia, de lo contrario indica que las variables se comportan de forma independiente, es decir, no hay asociación entre ellas.

#### **4.8. Aspectos éticos implicados en la investigación**

Las herramientas utilizadas esta investigación fueron cumpliendo con los principios éticos fundamentales de la declaración de Helsinki, el cual establece los aspectos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (56). El presente estudio tuvo como objetivo determinar la presencia de microformas en familias dominicanas con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, para así establecer si las microformas son características autóctonas de las familias dominicanas o si estas variables genéticas son expresiones fenotípicas asociadas a hendidura de labio y/o paladar, y de esta forma caracterizar fenotipos dominicanos.

Se tomaron todas las medidas pertinentes, exponiendo y aclarando a los individuos en qué consistía su participación en la investigación, también se les explicó el consentimiento informado como una manifestación de autonomía, dejándoles saber de qué trata el estudio, el objetivo de este, beneficios, los derechos que tiene cada uno, así como que su participación sería voluntaria y su información se manejará de manera confidencial (ver anexo 7). Del mismo modo, para los menores de edad se redactó el asentimiento informado con palabras más cómodas para que al momento de explicar a los niños sea fácil de entender, se explicó lo mismo que el consentimiento informado, los beneficios y derechos que tiene cada una de las personas que estén dispuestas a participar en la investigación (ver anexo 8).

Destacando, con anterioridad las sustentantes de este estudio, realizaron un entrenamiento de Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice, GCP) y obteniendo una certificación de este, el cual es un estándar internacional de calidad ética y científica para diseñar, realizar, registrar y reportar ensayos que involucran la participación de sujetos humanos (ver anexo 9).

Para determinar originalidad del estudio, fue revisado con el Software Antiplagio Turnitin, obteniendo sólo un 15% de coincidencias con citas y bibliografías, porcentaje adecuado para la aprobación de dicha investigación.



## **CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

### **5.1. Resultados del estudio**

Para dar respuesta a los objetivos establecidos, se realizaron una serie de tablas donde se analizaron cada una de las variables. Todos los datos que se plantean en las tablas fueron recolectados por medio de la información obtenida por la ficha clínica e imágenes fotográficas, para así lograr relacionar las variables y obtener respuesta para cada una de las incógnitas de donde surgieron los objetivos.

En función de los datos demográficos obtenidos de los participantes del estudio, fueron divididos por sexo, grupo de edad y procedencia, donde se observa que el 54.6% de los evaluados en el grupo caso y el 45.4% en el grupo control corresponden al sexo femenino. El mayor porcentaje de los familiares evaluados en el grupo caso tiene edades comprendidas de 50 años o más con un 43.1%. De la misma forma que en el grupo control con un 56.9%. Y en cuanto a la procedencia, la mayor cantidad de familiares evaluados en el grupo caso pertenece a la provincia de Santiago, mientras que en el grupo control el mayor porcentaje corresponde a la provincia de Santo Domingo (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los aspectos demográficos de los evaluados.

Aspectos demográficos		Grupo estudio		Total
		Grupo Caso Historia HLP n (%)	Grupo Control Sin historia HLP n (%)	
Sexo	Femenino	53 (54.6%)	44 (45.4%)	97 (100%)
	Masculino	31 (64.6%)	17 (35.4%)	48 (100%)
	<b>Total</b>	<b>84 (57.9%)</b>	<b>61 (42.1%)</b>	<b>145 (100%)</b>
Grupo de edad (años)	< 10	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (100%)
	10 - 19	12 (70.6%)	5 (29.4%)	17 (100%)
	20 - 29	13 (68.4%)	6 (31.6%)	19 (100%)
	30 - 39	16 (55.2%)	13 (44.8%)	29 (100%)
	40 - 49	16 (69.6%)	7 (30.4%)	23 (100%)
	50 +	22 (43.1%)	29 (56.9%)	51 (100%)
	<b>Total</b>	<b>84 (57.9%)</b>	<b>61 (42.1%)</b>	<b>145 (100%)</b>
Procedencia	Españat	29 (85.3%)	5 (14.7%)	34 (100%)
	La Vega	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)
	Puerto Plata	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
	Santiago	36 (60%)	24 (40%)	60 (100%)
	Santo Domingo	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
	Valverde	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
	Villa González	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
	<b>Total</b>	<b>84 (57.9%)</b>	<b>61 (42.1%)</b>	<b>145 (100%)</b>

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 2 se relacionan según el grupo nexos sanguíneos, por presencia de microformas extraorales e intraorales y grupo de estudio, donde más de la mitad de los evaluados tanto en el grupo caso como en el grupo control que presentan algún tipo de microformas extraorales e intraorales pertenecen al grupo nexos de madre y linaje materno.

Tabla 2. Distribución de los evaluados según grupo nexos sanguíneo, por presencia de microformas extraorales e intraorales y grupo de estudio.

Grupo nexos sanguíneo	Microformas Extraorales				Microformas Intraorales				Total			
	Caso		Control		Caso		Control		Caso		Control	
	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %
Hermanos	6	13.0	1	11.1	13	17.1	6	15.8	19	15.6	7	14.9
Hijo	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.3	0	0	2	4.3
Linaje materno	11	23.9	5	55.6	17	22.4	7	18.4	28	22.9	12	25.5
Linaje paterno	6	13.0	0	0.0	9	11.8	5	13.2	15	12.3	5	10.6
Madre	12	26.1	3	33.3	22	28.9	12	31.6	34	27.9	15	31.9
Padre	11	23.9	0	0.0	15	19.8	6	15.8	26	21.3	6	12.8
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>38</b>	<b>100</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 3 se puede observar la presencia de microformas extraorales e intraorales según el grupo de estudio, donde el grupo caso tuvo mayor frecuencia de microformas tanto extraorales como intraorales en comparación con el grupo control. Mostrándose mayor diferencia comparativa en la presencia de microformas extraorales con 83.6% en el grupo de familias de niños con HLP y sólo un 16.4% en el grupo de familias sin antecedentes de la malformación.

Tabla 3. Distribución de los evaluados según grupo de estudio, por presencia de microformas extraorales o intraorales.

Grupo de estudio	Microformas extraorales		Microformas intraorales	
	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %
Grupo caso (historia HLP)	46	83.6	78	62.9
Grupo control (sin historia HLP)	9	16.4	46	37.1
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100.0</b>	<b>124</b>	<b>100.0</b>

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 4 se busca evaluar asociación entre grupo de estudio y la presencia de microformas extraorales, como se puede observar, el p-valor en este caso es inferior al 0.05, lo que permite rechazar la hipótesis nula y concluir que hay diferencias estadísticamente significativas entre

los grupos de estudios y las microformas extraorales. Por lo que las microformas extraorales son más predominantes en familias de niños con HLP y, por consiguiente, están relacionadas a la hendidura de labio y/o paladar hendido.

Tabla 4. Prueba de chi-cuadrado para medir asociación de microformas extraorales con grupo de estudio.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	24,025 <sup>a</sup>	1	.000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	22.356	1	.000		
Razón de verosimilitud	25.748	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	23.859	1	.000		
N de casos válidos	145				

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 5 se busca medir la asociación entre grupo de estudio y presencia de microformas intraorales, el p-valor en este caso también es inferior al 0.05, lo que permite rechazar la hipótesis nula y concluir que hay diferencias entre los grupos de estudios y las microformas intraorales.

Tabla 5. Prueba de chi-cuadrado para medir asociación de microformas intraorales con grupo de estudio.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,685 <sup>a</sup>	1	.003		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	7.334	1	.007		
Razón de verosimilitud	8.673	1	.003		
Prueba exacta de Fisher				.004	.003
Asociación lineal por lineal	8.626	1	.003		
N de casos válidos	145				

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 6, se muestra la relación entre cada una de las microformas intraorales y extraorales con el grupo de estudio, donde la asimetría nasal, arco maxilar en forma de V y bóveda palatina profunda fueron las microformas con mayor frecuencia en el grupo caso en comparación con el grupo control.

Se busca medir la relación estadística entre grupo de estudio y microformas extraorales e intraorales, mediante el p-valor, correspondiente  $<0.05$ , lo que permite rechazar la hipótesis nula y concluir que existe una diferencia significativa en el grupo de familias de niños con HLP y la presencia de asimetría nasal, arco maxilar en forma de V y bóveda palatina profunda en comparación con estas microformas en el grupo de familias sin la malformación. Sosteniendo que la mismas están asociadas con el labio y/o paladar hendido.

En cuanto a las demás microformas específicas, el p-valor fue mayor que el nivel de significancia (0.05), por lo que se acepta la hipótesis nula de que no existe relación de dichas microformas con los grupos de estudios.

Tabla 6. Distribución de los evaluados según presencia de microformas específicas, por grupo de estudio.

Tipo de Microforma	Microforma específica	Global n (%)	Grupo estudio		P valor
			Caso n (%)	Control n (%)	
Extraorales	<b>Asimetría nasal</b>				
	Sí	55 (37.9)	46 (31.7)	9 (6.2)	0.000
	No	90 (62.1)	38 (26.2)	52 (35.9)	
Intraorales	<b>Dientes supernumerarios</b>				
	Sí	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0.392
	No	144 (99.3)	83 (57.2)	61 (42.1)	
	<b>Agenesia incisivo lateral</b>				
	Sí	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0.225
	No	143 (98.6)	82 (56.5)	61 (42.1)	
	<b>Ausencia congénita de dientes</b>				
	Sí	3 (2.1)	3 (2.1)	0	0.136
	No	142 (97.9)	81 (55.8)	61 (42.1)	
	<b>Incisivos laterales cónicos</b>				
	Sí	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0.225
	No	143 (98.6)	82 (56.5)	61 (42.1)	
	<b>Torus palatino</b>				
	Sí	50 (34.5)	25 (17.2)	25 (17.2)	0.160
	No	95 (65.5)	59 (40.7)	36 (24.8)	
	<b>Úvula bífida</b>				
Sí	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0.392	

No	144 (99.3)	83 (57.2)	61 (42.1)	
<b>Arco maxilar en forma de V</b>				
Sí	30 (20.7)	25 (17.2)	5 (3.4)	0.002
No	115 (79.3)	59 (40.7)	56 (38.6)	
<b>Paladar submucoso</b>				
Sí	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	0.483
No	141 (97.2)	81 (55.8)	60 (41.4)	
<b>Bóveda palatina profunda</b>				
Sí	93 (64.1)	69 (47.6)	24 (16.6)	0.000
No	52 (35.9)	15 (10.3)	37 (25.5)	

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 7 se observa la relación del grado de consanguinidad por presencia de microformas extraorales e intraorales y grupo de estudio, donde en el primer grado hay mayor frecuencia de microformas tanto extraorales como intraorales y con menor frecuencia en el segundo y tercer grado respectivamente en ambos grupos de la población evaluada.

También se realizó la prueba de chi-cuadrado y el p-valor en este caso es superior al 0.05, lo que permite aceptar la hipótesis nula y concluir que no hay diferencias significativas entre el grado de consanguinidad y las microformas extraorales e intraorales.

Tabla 7. Distribución de los evaluados según el grado de consanguinidad, por presencia de microformas extraorales e intraorales y grupo de estudio.

Grado de consanguinidad	Microformas Extraorales				Microformas Intraorales				Total			
	Caso		Control		Caso		Control		Caso		Control	
	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %
Primero	27	58.7	3	33.3	42	55.3	24	52.2	69	56.6	27	49.1
Segundo	13	28.3	5	55.6	20	26.3	16	34.8	33	27.1	21	38.2
Tercero	6	13	1	11.1	14	18.4	6	13.0	20	16.4	7	12.7
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>76</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>55</b>	<b>100</b>

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 8 se distribuyeron los evaluados según su sexo para así poder determinar si existe alguna asociación entre la presencia de microformas y el sexo de los participantes, donde se determinó que tanto en el grupo caso como en el grupo control el mayor porcentaje de microformas extraorales e intraorales se presentaron en el sexo femenino en comparación con

el masculino; al realizar las pruebas de chi cuadrado se observó que el p-valor fue superior al 0.05 lo que permitió obtener como resultado que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de las microformas tanto extraorales como intraorales.

También, se agruparon los evaluados de acuerdo al sexo y a las microformas de manera específica, en todos los casos se pudo observar que el p-valor es mayor de 0.05, lo que permitió concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las microformas específicas con el sexo de los individuos.

Tabla 8. Distribución de los evaluados según el sexo, por presencia de microformas extraorales e intraorales y grupo de estudio.

Sexo	Microformas Extraorales				Microformas Intraorales				Total			
	Caso		Control		Caso		Control		Caso		Control	
	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %	Frec. No	Porc. %
Femenino	27	58.7	8	88.9	51	67.1	33	71.7	78	63.9	41	74.6
Masculino	19	41.3	1	11.1	25	32.9	13	28.3	44	36.1	14	25.4
<b>Total</b>	46	100	9	100	76	100	46	100	122	100	55	100

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 9 se distribuyó el grupo caso de familias de niños con HLP de acuerdo con el tipo de hendidura, para determinar si puede estar relacionada la severidad de la malformación con la presencia de microformas; los resultados indicaron que los familiares de niños con hendidura de labio y paladar presentaron un mayor porcentaje de microformas extraorales e intraorales en comparación con los familiares de niños que solo presentaban hendidura de labio y hendidura palatina.

Se realizó la prueba de chi cuadrado, donde el p-valor en este caso fue superior al 0.05, lo que permitió concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la severidad de la hendidura y las microformas extraorales e intraorales.



Tabla 9. Distribución del grupo caso (con antecedentes de HLP) según tipo de hendidura, por presencia de microformas extraorales o intraorales.

Tipo de hendidura	Microformas extraorales		Microformas intraorales	
	Frec. No.	Porc. %	Frec. No.	Porc. %
Labio	3	6.5	8	10.3
Labio y paladar	36	78.3	61	78.2
Paladar	7	15.2	9	11.5
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100.0</b>	<b>78</b>	<b>100.0</b>

Fuente: propia de los autores.

En la Tabla 10 se distribuyó el grupo caso de acuerdo al tipo de hendidura y la existencia de microforma de forma específica; como se pudo observar, el p-valor para el caso de la microforma intraoral torus palatino es inferior al 0.05, resultando que podría existir relación entre esta microforma y el tipo de hendidura. Mientras que, la microforma bóveda palatina profunda es rechazada a un 0.10. Para las demás microformas específicas, el p-valor se aceptó, lo que indica que, no existe relación con el tipo de hendidura.

Tabla 10. Distribución de los evaluados según existencia de microformas específicas, por tipo de hendidura.

Tipo de Microforma	Microforma específica	Global n (%)	Tipo de hendidura n (%)			P Valor
			Labio	Labio y paladar	Paladar	
Extraorales	<b>Asimetría nasal</b>					
	Sí	46 (54.8)	3 (3.6)	36 (42.9)	7 (8.3)	0.640
	No	38 (45.2)	5 (6.0)	30 (35.7)	3 (3.6)	
Intraorales	<b>Dientes</b>					
	Sí	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0.871
	No	83 (98.8)	8 (9.5)	65 (77.4)	10 (11.9)	
	<b>Agenesia incisivo</b>					
	Sí	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0.756
	No	82 (97.6)	8 (9.5)	64 (76.2)	10 (11.9)	
	<b>Ausencia</b>					
	Sí	3 (3.6)	0	3 (3.6)	0	0.654
	No	81 (96.4)	8 (9.5)	63 (75.0)	10 (11.9)	
	<b>Incisivos</b>					
	Sí	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0.756
	No	82 (97.6)	8 (9.5)	64 (76.2)	10 (11.9)	
	<b>Torus palatino</b>					
	Sí	25 (29.8)	2 (2.4)	16 (19.0)	7 (8.3)	0.012
	No	59 (70.2)	6 (7.1)	50 (59.5)	3 (3.6)	
<b>Úvula bífida</b>						



	Sí	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0.871
	No	83 (98.8)	8 (9.5)	65 (77.4)	10 (11.9)	
	<b>Arco maxilar en</b>					
	Sí	25 (29.8)	3 (3.6)	19 (22.6)	3 (3.6)	0.878
	No	59 (70.2)	5 (6.0)	47 (56.0)	7 (8.3)	
	<b>Paladar</b>					
	Sí	3 (3.6)	0	3	0	0.654
	No	81 (96.4)	8 (9.5)	63 (75.0)	10 (11.9)	
	<b>Bóveda palatina</b>					
	Sí	69 (82.1)	8 (9.5)	55 (65.5)	6 (7.1)	0.076
	No	15 (17.9)	0	11 (13.1)	4 (4.8)	

Fuente: propia de los autores.

## 5.2. Discusión

La hendidura de labio y/o paladar es una malformación congénita que ocurre debido a la falta de unión en diversas estructuras óseas, musculares y planos cutáneos que conforman el labio superior, premaxila, fosas nasales y apófisis horizontal del maxilar. La etiología de esta malformación es desconocida, pero se puede asociar a múltiples factores como pueden ser la obesidad, la diabetes, problemas nutricionales y las variantes genéticas, mientras que las microformas son resultado de la expresividad genética y su etiología está ligada a los factores que provocan la hendidura de labio y/o paladar (1,2,4).

En el presente trabajo referente a la caracterización de microformas en familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, República Dominicana marzo-mayo 2022. Se acepta la hipótesis de investigación la cual refiere que existe un mayor número de microformas en las familias de niños con hendidura de labio y/o paladar en comparación con las familias no afectadas con la malformación.

Para desarrollar el estudio, se realizaron evaluaciones extraorales e intraorales a los participantes a fin de identificar las microformas en ambos grupos, los resultados indicaron que las microformas son más frecuentes en familias de niños con hendidura de labio y/o paladar no sindrómico. Indencleef et al. (20) establecen en su artículo, que las variaciones en la arquitectura facial de los familiares de los pacientes afectados con HLP puede estar relacionado a ciertos endofenotipos que intervienen en la forma de las estructuras embriológicas, complicando la formación del área nasal y el filtrum del labio, este también establece que en su análisis de genoma completo el 80% de las alteraciones de rasgos fueron asociados a esta

esta área. Por su parte Miller et al. (13) y Nagle et al. (8) establecen en sus investigaciones que los tercios medio e inferior de la cara presentan más alteraciones en su forma, tamaño y ancho los padres de niños afectados en comparación con los padres de los niños sin la malformación. Aunque en nuestro estudio sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la cantidad de microformas entre el grupo caso y el grupo control se deben realizar estos estudios complementarios como el genoma completo o antropometría facial para asociar las microformas a las hendiduras orofaciales.

En este estudio se identificó un número significativo de familiares de niños con hendidura de labio y/o paladar hendido con la microforma extraoral de asimetría nasal. Zhang et al. (15) describen en su estudio que la asimetría nasal no es significativamente elevada entre los padres de niños afectados por hendidura de labio y/o paladar en comparación con padres de niños sanos, mientras que Nagle et al. (8) exponen en su estudio que al realizar las medidas de antropometría facial se observó que en los padres de los niños con HLP los valores eran más elevados, de la misma forma Miller et al. (13) describen que estas alteraciones en los padres de niños afectados se puede observar clínicamente debido a que estos presentan una frente más protrusiva, una nariz más corta, tejidos más blandos y cavidades nasales más anchas. Aunque a la hora de hacer las comparaciones, no sean estadísticamente significativas como refirieren Zhang et al. (15), por lo tanto, cabe resaltar que los autores establecen que se pueden encontrar discrepancias muy ligeras a la hora de realizar las medidas.

También, en este estudio las características anteriormente descritas en los padres de niños con HLP fueron observadas en los participantes y cuando se evaluó el tercio inferior medio e inferior de la cara se podía observar como en la columela y el tabique continuaba la desviación, fue por esto que se añadió la toma de una fotografía de la misma, en la cual el paciente inclinaba la cabeza hacia atrás, para así poder visualizar la desviación y de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio queda clara que esta microforma sí tiene relación con la hendidura de labio y/o paladar (57).

En cuanto a las microformas intraorales que más se encontraron en los participantes fueron el arco maxilar en forma de V y la bóveda palatina profunda. En el grupo caso, los participantes que más presentaron este fenotipo eran los niños que estuvieron afectados con la malformación y esto debido a las alteraciones que sufre el paladar durante las cirugías de reparación, tal como describen Richard et al. (58). En cuanto al grupo control, estas microformas se pueden

presentar por diferentes causas como maloclusiones, pacientes con problemas respiratorios, por succión digital, deglución atípica y desadaptaciones protésicas, tal como describe la literatura (59). Aunque estas microformas se presentaron con una diferencia mayor en el grupo caso al realizar la comparación con el grupo control, apuntamos que no existe relación entre esta microforma y el desarrollo de la hendidura de labio y/o paladar, debido a que el origen de estas alteraciones puede ser multifactorial.

En el caso del torus palatino, este se define como un crecimiento excesivo congénito benigno del hueso, el cual daña al paladar duro y a los procesos palatinos. Tiene una prevalencia aproximada del 20% en la población general, tratándose de la exostosis intraoral más frecuente. En el presente estudio fue una de las microformas intraorales más observadas con un total de 50, correspondientes a 25 en cada grupo de estudio. Existe cierta controversia en cuanto a la consideración de esta patología como microforma, debido a que varios investigadores han realizado estudios y establecen que la aparición del torus palatino puede estar asociada a dimensiones sagitales cortas y transversales anchas de la arcada dentaria o también su manifestación puede estar relacionada al sexo y la raza del individuo tal como describen Sergani et al. (36) en su estudio.

Otras microformas intraorales como los dientes supernumerarios, agenesia de dientes anteriores, úvula bífida y paladar submucoso, fueron caracterizadas en el grupo caso en menor cantidad, según la literatura varias de estas alteraciones se pueden presentar después de los procedimientos quirúrgicos que se realizan para la reparación de la hendidura (58). En el caso de la úvula bífida esta se define en la literatura como una anomalía de fusión en el paladar primario causada por una hendidura labial o labio-maxilar, mientras que, si el defecto está en la formación del paladar secundario, provocará un paladar hendido, paladar hendido submucoso o úvula bífida según el momento de la anomalía de la fusión (45).

En la relación de las microformas identificadas según el sexo de los participantes evaluados, el sexo femenino presentó mayores microformas en comparación con el sexo masculino, esto no quiere decir que dichas variables estén relacionadas, ya que los resultados no fueron estadísticamente significativos al relacionar las microformas y el sexo. En cuanto a la literatura evaluada, no se encontró ningún atisbo de que estas variables presenten correlación. De la misma forma, se propone seguir estudiando para comprobar si existe posible relación entre el sexo de los familiares no afectados y las microformas, como lo demuestra este estudio.

En cuanto a la severidad de la hendidura y su asociación con las microformas, los resultados indican que los familiares de niños con hendidura de labio y paladar presentaron un mayor número de microformas en comparación con los familiares de niños con fisura labial y paladar hendido, pero la diferencia no es estadísticamente significativa, en la literatura consultada Zhang et al. (15) también describen en su artículo que al realizar comparaciones entre los padres de niños afectados con los diferentes tipos de hendidura, la diferencia no fue significativamente estadística, por lo tanto se entiende que la severidad de la malformación no tiene correlación con la microformas.

Referente al grado de consanguinidad, el cual se define como la relación entre las distintas generaciones de una familia y la distancia que existe entre estas generaciones. Este estudio apunta que el mayor número de microformas identificadas en los evaluados se presentan en el primer grado de consanguinidad, es decir, se encuentran con mayor frecuencia en padres, madres y hermanos de acuerdo al árbol genealógico familiar, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En la literatura no se ha plasmado ningún estudio acerca del grado de consanguinidad asociado a microformas. Pero se sugiere una posible asociación entre el grado de consanguinidad y la etiología genética. En cuanto al nexo sanguíneo el mayor número los evaluados que presentan algún tipo de microformas pertenecen al grupo nexo de madre y linaje materno, lo que puede corresponder con la relación de las microformas según el sexo y lo que apunta a lo mencionado en las variables del sexo que no existe correlación entre estas.

Para esta investigación se identificaron distintas limitaciones metodológicas y debilidades, como en la participación de los evaluados, los cuales no consideraban que el estudio era beneficioso para ellos en algunos aspectos; es por esto que se propone realizar estudios complementarios o unirse a otras especialidades médicas y odontológicas para que a través de esto se permita ampliar el campo de investigación y determinar hallazgos relacionados no sólo al HLP sino también a la población dominicana sin antecedentes de la malformación.

### 5.3. Conclusiones

Este estudio tenía el objetivo de identificar microformas en familias dominicanas de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, concluyendo que:

- Las familias de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico presentaron mayor cantidad de microformas que las familias sin antecedentes de la malformación.
- En la población evaluada la microforma extraoral que se presentó en mayor porcentaje fue la asimetría nasal.
- Las microformas intraorales que se presentaron con mayor frecuencia fueron arco maxilar en forma V, bóveda palatina profunda y torus palatino.
- El sexo femenino presentó mayor cantidad de microformas en comparación con el sexo masculino.
- En el grupo caso, los familiares de niños con hendidura de labio y paladar presentaron un mayor porcentaje de microformas extraorales e intraorales.
- El primer grado de consanguinidad el cual corresponde a padres, madres y hermanos es donde se presentó la mayor frecuencia de microformas extraorales e intraorales.

En sentido general ciertas microformas podrían representar una expresión del genotipo del individuo, pero existe la necesidad de realizar más estudios complementarios para asociar estas microformas a la hendidura del labio y/o paladar.

## 5.4. Recomendaciones

A continuación, se presentan algunas recomendaciones que permitirán dar continuidad al estudio de esta línea de investigación:

- Realizar estudios complementarios como la antropometría facial la cual es útil para evaluar anomalías congénitas y deformidades adquiridas.
- Se sugiere realizar un estudio utilizando las mismas herramientas añadiendo el genoma completo para determinar asociación de estas microformas con el grado de consanguinidad y el nexo sanguíneo.
- En cuanto al sexo se requieren estudios complementarios como los anteriormente descritos, para obtener resultados significativos con un aumento de la muestra y determinar si están asociadas dichas variables.

## Referencias bibliográficas

1. Setó N, Stanier P. Genética del labio hendido y/o paladar hendido: Asociación con otras anomalías comunes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):381–93.
2. Picazo J, Fernanda M, Gallegos R. Labio y paladar hendido. Conceptos actuales. *Acta Médica grupo ángeles.* 2019;17(4):372–9.
3. Koh K, Heon C, Key E. Diseño modificado del arco de cupido en la reparación de labio hendido microformado unilateral: En caso de distancia deficiente entre la línea media y el lado fisurado pico del arco de cupido. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2009 Sep;20(5):1367–9.
4. Sharma P, Kharbanda P. Papel de la muerte celular programada en anomalías dentales asociadas con labio leporino y paladar hendido. *Med Hypotheses.* 1991;36(1):98–100.
5. Mossey P, Batra P, McIntyre G. El fenotipo dentocraneofacial parental: una microforma de hendidura orofacial. *Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2010 Jan;47(1):22–34.
6. Mejía M. Labio leporino: muchos casos pero limitado acceso. *Diario Libre.* 2019 Sep 25;1–2.
7. Zambrano A, López J, López M, Rojas N. Estudio comparativo del análisis cefalométrico posteroanterior de padres con hijos con labio y/o paladar hendido no sindrómico y padres con hijos sin hendidura. *Ustasalud Odontología.* 2006;5:15–25.
8. Nagle E, Teibe U, Balode I. Morfología craneofacial en padres de niños con fisura labial e individuos sanos. *Department of medical biology and genetics.* 2006;8(2):53–9.
9. Zandi M, Miresmaeili A. Estudio de las características cefalométricas de padres de niños con anomalía de labio leporino y/o paladar hendido. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;36(3):200–6.
10. Weinberg S, Naidoo S, Bardi K, Brandon C, Neiswanger K, Resick J, et al. Forma de la cara de los padres no afectados con descendencia afectada por la hendidura. *Orthodontics and craniofacial research .* 2009;12:271–81.

11. Lu D, Shi B, Chen H, Zeng Q, Wu J, Li Y, et al. Características cefalométricas craneofaciales parentales de pacientes chinos con paladar hendido aislado no sindrómico. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Oct;38(10):1014–21.
12. Kumar D, Gopalkrishnan K, Bhasker C, Ganeshkar S. Evaluación de la asimetría nasomaxilar parental como factor de riesgo para el desarrollo de hendiduras palatinas en sus descendientes. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2010;3(3):163–71.
13. Miller S, Weinberg S, Nidey N, Defay D, Marazita M, Wehby G, et al. Correlaciones exploratorias genotipo-fenotipo de la forma facial y la asimetría en familiares no afectados de niños con labio y/o paladar hendido no sindrómico. *J Anat*. 2014;224(6):688–709.
14. Howe B, Cooper M, Vieira A, Weinberg S, Resick J, Nidey N, et al. Espectro de fenotipos dentales en hendiduras orofaciales no sindrómicas. *J Dent Res*. 2015 Jul 16;94(7):905–12.
15. Zhang C, Miller S, Roosenboom J, Wehby G, Moreno L, Hecht J, et al. Asimetría nasal de tejidos blandos como indicador de predisposición a la hendidura orofacial. *Am J Med Genet A*. 2018 Jun 1;176(6):1–8.
16. Fujiwara K, Yoshida M, Nakamichi N, Saitoh S, Takaichi M, Ishizaka R, et al. Mini microforma de labio hendido con alvéolo y paladar hendido completo: Reporte de un caso. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021 Jul 1;61(4):133–7.
17. Wanderley R, Cavalcanti P, Rezende A. Microforma estructural múltiple: los defectos sugieren el papel de genes modificadores. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2021 Jun 1;32(4):E358–60.
18. 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. *Repositorio institucional UNPHU*. 2018;1–84.
19. Cabral M, Santos P, Arteaga C, Arévalo C, Silva G. 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. *Repositorio institucional UNPHU*. 2021;1–116.
20. Indencleef K, Hoskens H, Lee M, White J, Liu C, Eller R, et al. La intersección de las arquitecturas genéticas de las hendiduras orofaciales y la variación facial normal. *Front Genet*. 2021 Feb 22;12:1–14.



21. Menezes R, Vieira A. Anomalías dentales como parte del espectro de la fisura. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2008;45(4):414–9.
22. Khonsari R, Catala M. Desarrollo de la cara. *EMC - Otorrinolaringología*. 2018 Apr 1;47(3):1–11.
23. Peñaloza J, Rodríguez J. Morfogénesis maxilo-mandibular. *Academia biomédica digital*. 2019;1–6.
24. Parada C. Evolución y desarrollo facial: perspectiva molecular. *Universidad Odontológica Ciencias básicas, biotecnología y bioinformática*. 2009;28(61):75–85.
25. Som P, Naidich T. Revisión ilustrada de la embriología y el desarrollo de la región facial. *American Journal of Neuroradiology*. 2013 Dec;34(12):2240.
26. López N. *Biología del desarrollo. Intestino primitivo: desarrollo de la cara*. Primera Edición. España: McGraw hill, editor. 2012. 113–118 p.
27. Revuelta R. La cavidad bucal del nacimiento a la infancia: Desarrollo, patologías y cuidados. *Perinatol Reprod Hum*. 2009;23(2):82–9.
28. Botticelli S, Küsseler A, Mølsted K, Ovsenik M, Nørholt S, Dalstra M, et al. Morfología palatina en pacientes con labio leporino y paladar hendido unilateral: asociación con las dimensiones de la hendidura infantil y el momento de la reparación del paladar duro. *Orthod Craniofac Res*. 2019 Nov 1;22(4):270–80.
29. Olaechea M, Sovero A, Gutiérrez F. Evaluación anatómica del paladar blando mediante resonancia magnética. Artículo de revisión. *Revista Estomatológica Herediana*. 2018 Oct 6;28(3):201.
30. Murillo L, Barquero D. Elaboración de prótesis total con obturador palatino. *Revista Científica Odontológica*. 2008;4(1).
31. Lucas S, Medina C, Pontigo A, Robles N, Lara E, Veras M, et al. Dientes natales y neonatales: una revisión de literatura. *Pediatr Dent*. 2017;44(1):62–70.
32. Gómez M, Campos A. *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental*. 3era. Edición México. Editorial médica panamericana, editor. 2009. 1–12 p.
33. Taib B. Labio y paladar hendido. *Br J Hosp Med*. 2015;76(10):31–6.
34. Allori A, Mulliken J, Meara J, Shusterman S, Marcus J. Clasificación del labio hendido/paladar hendido: antes y ahora. In: *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. American Cleft Palate Craniofacial Association; 2017. p. 175–88.

35. Chang P, Hsu C, Tai S, Tsai A, Wang I, Weng CH, et al. Torus palatino en pacientes de Taiwán que reciben diálisis peritoneal y hemodiálisis: un estudio observacional prospectivo. *J Multidiscip Healthc*. 2020;13:373–9.
36. el Sergani A, Anderton J, Brandebura S, Obniski M, Ginart M, Padilla C, et al. Prevalencia de torus palatino y asociación con la forma del arco dental en una cohorte multiétnica. *HOMO*. 2020 Nov 1;71(4):273–80.
37. Ceballos D, Espinal G, Jones M. Anomalías en el desarrollo y formación dental: odontodisplasia. *Int J Odontostomat*. 2015;9(1):129–36.
38. Avelar C, Cruz. Christiane, Luiz RR, Vieira AR, de Castro Costa M. Anomalías dentales en diferentes patrones de crecimiento y maloclusión esquelética. *Angle Orthodontist*. 2018 Mar 1;88(2):195–201.
39. Espinal G, Manco H, Aguilar G, Castrillón L, Rendón J, Marín M. Estudio retrospectivo de anomalías dentales y alteraciones óseas de maxilares en niños de cinco a catorce años. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia*. 2009;21(1).
40. Choi SJ, Lee JW, Song JH. Patrones de anomalías dentales asociadas a la agenesia dental. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(3):161–5.
41. Kirac D, Eraydin F, Avcilar T, Ulucan K, Özdemir F, Guney A, et al. Efectos de las variantes de los genes PAX9 y MSX1 en la hipodoncia, el tamaño de los dientes y el tipo de dientes faltantes congénitos. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016;62(13):78–84.
42. Moreno S, Moreno F. Incisivos laterales superiores en forma de barril. Reporte de un caso. *Rev Estomat*. 2010;18(2):19–22.
43. Oropeza M. Dientes supernumerarios. Reporte de un caso clínico. *Revista odontológica mexicana*. 2013;17:91–6.
44. Fernández P, Valmaseda E, Berini L, Gay C. Estudio retrospectivo de 145 dientes supernumerarios. *Medicina oral*. 2006;11:339–44.
45. Feka P, Banon J, Leuchter I, la Scala G. Prevalencia de úvula bífida en niños de primaria. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Jan 1;116:88–91.
46. Khasbage S. Úvula bífida en tres miembros de una familia. *International Journal of Oral and Craniofacial Science*. 2017 Jul 17;3(2):017–9.
47. de la Teja E, Madrigal G, Durán A. Diagnóstico de paladar hendido submucoso. Características clínicas e informe de un caso. *Acta pediátrica México*. 2006;27(1):19–23.

48. Nieto P, Acosta J, Meneses A. Determinación de la profundidad del paladar en niños con respiración bucal de 6-8 años. *Rev Estomatol Herediana*. 2005;15(1):50–3.
49. Pontius A, Leach J. Nuevas técnicas para el manejo de la nariz torcida. *Int Rhinol Soc* . 2012;6(4):72–80.
50. Hussein W, Baker S, Ismail A, Elwany S. Nariz torcida: el rostro asimétrico. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2015 Nov 1;16(3):237–42.
51. Soria J, Pintos J, Conde C, Losardo R. Tratamiento de la desviación nasal inaparente. *Cirugía plástica ibero-latinoamericana*. 2010;36(3):223–30.
52. Copelli S. ADN de las proteínas. In: *Genética desde la herencia a la manipulación de genes*. 2010. p. 38–46.
53. Alliance G. Toma de pedigrí e historia familiar. In: *Comprensión de la genética: una guía de Nueva Inglaterra para pacientes y profesionales de la salud*. Washington: Genetic Alliance; 2010.
54. González D, García M. Enfermedades de base genética. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(2):105–26.
55. López I, Figueroa A. Estudio de la herencia poligénica. *Educación y Salud Boletín Científico de Ciencias de la Salud del ICS*. 2014 Jun 5;2(4).
56. Asamblea médica mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. *Gac Med Mex*. 2001;137(4):387–90.
57. Flores B, Calderón A, Martín B. Correlación clínica e imagenológica de las áreas de Cottle en las desviaciones septales. *An Orl Mex*. 2015;61(1):35–49.
58. Richard B, Russell J, Orth M, McMahon S, Pigott R. Resultados del ensayo controlado aleatorizado de primera reparación del paladar blando versus primera reparación del paladar duro en labio y paladar hendido completo unilateral. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*. 2006;43(3):329–38.
59. Singh H, Maurya R, Sharma P, Kapoor P, Mittal T, Atri M. Efectos de la expansión maxilar sobre la audición y la función de la voz en pacientes con labio y paladar hendido con deficiencia transversa del maxilar. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 May 1;87(3):315–25.

## Anexos

### Anexo 1. Ficha clínica



### Caracterización de microformas en familias de niños con y sin labio y/o paladar hendido no sindrómico, República Dominicana marzo-mayo 2022

Fecha \_\_/\_\_/\_\_

ID familia \_\_\_\_\_

#### DATOS PERSONALES

Caso:  Control:

Si es familiar, especificar nexa sanguíneo: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Apellidos: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M  Teléfono: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

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.

- ¿Usted o algún familiar presenta labio y/o paladar hendido? Sí No No aplica

*Especificar:* \_\_\_\_\_

- ¿Usted o algún familiar presentan otras malformaciones congénitas? Sí No No aplica

*Especificar:* \_\_\_\_\_

- ¿Existe en su familia alguna persona que presente síndromes? 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:* \_\_\_\_\_

## 3. DIAGNÓSTICO LABIO Y/O PALADAR HENDIDO

Aplica: \_\_\_\_ No aplica: \_\_\_\_

Encierre en un círculo "O" según corresponda.

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

<b>Fisura labial:</b>	- Completo	-Incompleto	-Labio unilateral derecho
		-Labio unilateral izquierdo	-Bilateral
<b>Paladar hendido:</b>	-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
	Ausencia congénita de dientes anteriores
	Incisivos laterales cónicos

	Torus palatino
	Úvula bífida
	Arco maxilar en forma de V
	Paladar submucoso
	Bóveda palatina profunda

**Observaciones:**

---

































---

## Anexo 2. Microformas que se estudiarán en la investigación

En este acápite se muestran las microformas a evaluar junto a cuál imagen nos ayudará a identificar las mismas, para facilitar al operador la utilidad de cada una de las imágenes.

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

### Anexo 3. 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	 5	 5	 5	Number of siblings written inside symbol. (Affected individuals should not be grouped).
4. Multiple individuals, number unknown or unstated	 n	 n	 n	"n" used in place of "?".
5. Deceased individual	 d. 35	 d. 4 mo	 d. 67s	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	 P	 P		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,X,Y,+21	 P 20 wk 46,XX	 P	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 cytic hydnoma	 < 10 wks	If gestational age/gender known, write below symbol. Key/legend used to define shading.
11. Termination of pregnancy (TOP)		 19 wks 47,X,Y,+18		Other abbreviations (e.g., TAB, VTOP) not used for sake of consistency.
12. Ectopic pregnancy (ECT)			 ECT	Write ECT below symbol.



#### **Anexo 4. Hoja para creación de árbol genealógico**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_








Grupo: Caso  Control

Provincia: Moca  Santo Domingo  Otro: \_\_\_\_\_









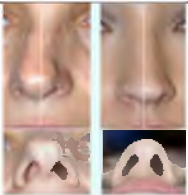
Nombre probando: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_


Nombre del clínico: \_\_\_\_\_

## Anexo 5. Protocolo de 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 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**

El propósito de este documento es para ayudarle a tomar la decisión de participar (o permitir que su hijo/hija participe), o no, en investigaciones dentales que ayudarán a avanzar en el conocimiento en este campo de la salud. El objetivo es determinar la presencia de posibles formas que se encuentren en la boca y en la cara en la población general y comparar los resultados con familias con fisuras de labio y/o paladar; para participar en la siguiente investigación deben ser familias que procedan de la zona norte del país y de Santo Domingo que no padezcan defectos de nacimiento.

El proceso de recopilación de información clínica se divide en tres partes: Primero, crear un árbol genealógico, segundo: se completará una ficha para cada miembro de la familia y tercero: se tomarán fotografías de la cara y la boca para determinar si presentan o no los rasgos o características clínicas solicitados en esta investigación.

No se beneficiará de participar en este estudio dental. Sin embargo, la información obtenida será de gran utilidad para conocer más sobre el problema del estudio. La siguiente encuesta no representa ningún riesgo para ninguno de los participantes. Todas las acciones realizadas por el patrocinador estarán cubiertas.

La información obtenida se mantendrá confidencial. Los resultados obtenidos podrán ser presentados en revistas médicas y congresos o en proceso de obtención de una titulación, sin embargo, su nombre (o el de su hija/hijo) no será conocido.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Tiene derecho a rechazar la participación o retirar su consentimiento y retirarse de este estudio en cualquier momento que lo considere oportuno. Si retira su consentimiento, la información obtenida no será utilizada. Algunos protocolos, por motivos de seguridad, exigen que los datos del paciente o de la muestra no se eliminen cuando se eliminan del estudio. En estos casos, le recomendamos lo siguiente:

Si retira su consentimiento, por razones de seguridad, es posible que necesitemos analizar sus datos obtenidos hasta ese momento. Haremos esto mientras aseguramos su confidencialidad. Si tiene preguntas acerca de la investigación puede contactar o llamar a la Dra. Guadalupe Silva, al teléfono: (809) 442- 1631).

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante 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, \_\_\_\_\_ confirmo que se me ha explicado el propósito de esta investigación, los riesgos y beneficios, los procedimientos y los derechos que me corresponden (o a mi hijo/a) y que me puedo retirar del estudio en el momento que lo desee.

Firmo este documento voluntariamente, sin ser forzado a hacerlo.

No estoy renunciando a ningún derecho que me corresponda.

Se me ha informado que tengo el derecho a replantear mi participación según mi parecer.

Nombre del Participante: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del investigador \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## **Anexo 8. Asentimiento informado**

El documento de Asentimiento Informado no sustituye el documento de Consentimiento firmado por los padres o apoderados. Al contrario, este escrito se añade al consentimiento y señala la voluntad de participación del niño/a.

### **Documento de Asentimiento Informado para \_\_\_\_\_**

Hola, somos Noelina Méndez y Nicole de Aza y nuestro trabajo consiste en investigar acerca de cualidades visibles que tengan tú y tus familiares y que los resultados puedan ser comparados con familias que presenten deformidad en la cara y boca. Te voy a dar información y te invito a formar 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.

Tus padres también deben darte permiso si vas a participar en el estudio, pero si no quieres participar, no tienes que hacerlo, incluso si tus padres han dado permiso. Puedes preguntarles a tus padres, amigos o cualquier otra persona con la que te sientas cómodo preguntando sobre cualquier cosa en este documento. Puedes decidir si deseas participar después que te explique de qué trata este estudio. No tienes que tomar una decisión de inmediato. Puede haber palabras que no entiendas o cosas que quieras que te explique mejor porque te interesan o te preocupan. Por favor, siempre puedes pedirme que pare y me tomaré el tiempo para explicártelo. Primero, completaremos un cuestionario para recopilar la información necesaria para la investigación y tomaremos algunas fotos de tu boca y cara para probar o justificar los hallazgos encontrados, lo único que tienes que hacer es colocarte en la posición 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 sí podría, es ayudar a profesionales de la salud con el problema o la situación que están estudiando. 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.

No estás obligado a participar en este estudio. Nadie se enfadará ni molestará contigo si decides no participar. Eres libre de tomar decisiones. Puedes pensarlo y responder más tarde si es necesario. Puedes decir "sí" y si luego cambiar de opinión, eso también está bien.

Puedes hacerme preguntas ahora o más tarde. Puedes preguntarle a cualquier otro Doctor. Tengo un número de teléfono y una dirección donde puedes comunicarte conmigo o, si estás cerca, puedes venir a nosotros. Si deseas hablar con alguien que conoces, como tu maestro, médico o familiar, puedes hacerlo.

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.

Firma del padre/Madre/Tutor \_\_\_\_\_

Nombre del niño/a \_\_\_\_\_

Firma del niño/a: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## Anexo 9. Certificado de Buena Práctica Clínica



**Red de ensayos clínicos de NIDA**  
Certificado de finalización

---

se otorga por la presente a  
**Nicole Cesarina De Aza Martí**  
para certificar su finalización del curso requerido de seis horas en:  
**BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

MÓDULO:	ESTADO:
Introducción	N/A
Juntas de Revisión Institucional	Pasado
Consentimiento informado	Pasado
Confidencialidad y privacidad	Pasado
Seguridad del participante y eventos adversos	Pasado
Seguro de calidad	Pasado
El protocolo de investigación	Pasado
Documentación y mantenimiento de registros	Pasado
Mala conducta de investigación	Pasado
Roles y responsabilidades	Pasado
Reclutamiento y Retención	Pasado
Nuevas drogas en investigación	Pasado

Fecha de finalización del curso: 7 de abril de 2020  
Fecha de vencimiento del CTN: 7 de abril de 2023



Inocencio Williams, Coordinadora de capacitación  
Centro de coordinación clínica de NIDA  
Buenos Aires, Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 11 de febrero de 2017  
Esta capacitación ha sido financiada en su totalidad o en parte con fondos federales del Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas, Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, bajo el Contrato No. H523427201200000040.





## Red de ensayos clínicos de NIDA

### Certificado de finalización

se otorga por la presente a

**Noelina Méndez Cuevas**

para certificar su finalización del curso requerido de seis horas en:

### **BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

MÓDULO:	ESTADO:
Introducción	N / A
Juntas de Revisión Institucional	Pasado
Consentimiento informado	Pasado
Confidencialidad y privacidad	Pasado
Seguridad del participante y eventos adversos	Pasado
Seguro de calidad	Pasado
El protocolo de investigación	Pasado
Documentación y mantenimiento de registros	Pasado
Mala conducta de investigación	Pasado
Roles y responsabilidades	Pasado
Reclutamiento y Retención	Pasado
Nuevas drogas en investigación	Pasado

Fecha de finalización del curso: 4 de abril de 2020

Fecha de vencimiento del CTN: 4 de abril de 2023

Tracee Williams, Coordinadora de capacitación

Centro de coordinación clínica de NIDA

*Buenas prácticas clínicas, versión 5, vigente desde el 3 de marzo de 2017*

*Esta capacitación ha sido financiada en su totalidad o en parte con fondos federales del Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas, Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, bajo el Contrato No. HHSN27201201000024D.*