

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ESTOMATOLÓGICA Y GENÉTICA DE
POBLACIÓN CON LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO PASTO 2022**

**SANTIAGO DAVID BEDOYA BECERRA
FABIAN SANTIAGO GÓMEZ YÉPEZ
PAULA SOFIA GUANCHA MORILLO
DAVID ALEJANDRO IBARRA CHAVEZ**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
FACULTAD DE MEDICINA
SAN JUAN DE PASTO
2022**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ESTOMATOLÓGICA Y GENÉTICA DE
POBLACIÓN CON LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO PASTO 2022**

**SANTIAGO DAVID BEDOYA BECERRA
FABIAN SANTIAGO GÓMEZ YÉPEZ
PAULA SOFIA GUANCHA MORILLO
DAVID ALEJANDRO IBARRA CHAVEZ**

Trabajo de tesis para optar el título de Médico General

**Asesor metodológico
Dr. Luis Andrés Salas Zambrano
Odontólogo, Magister en epidemiólogo**

**Asesor científico
Dra. Laura Cifuentes
Bióloga, PHD en ciencias naturales y genética**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
FACULTAD DE MEDICINA
SAN JUAN DE PASTO
2022**

NOTA DE RESPONSABILIDAD

Las opiniones expresadas en esta investigación son responsabilidad de los autores y no comprometen a la FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN.

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

San Juan de Pasto, 12 de febrero de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar nuestros agradecimientos a los asesores de este proyecto de grado, Doctor Luis Andrés Salas, Odontólogo , quien fue nuestro asesor metodológico, que con gran esfuerzo, dedicación, consideración y virtudes supo guiar este proyecto de la mejor manera, estando en los momentos más difíciles y demandantes que el trabajo necesitó para ser un proyecto importante hacia la comunidad científica de Nariño, gracias por estar al tanto del proyecto investigación aportando ideas e información clara, además de todo el apoyo durante el proceso de manera incondicional, confiando en nuestras capacidades y dedicación.

Doctora Laura Cifuentes **poner títulos**, gracias por brindarnos todo su conocimiento, tiempo, y experiencia como genetista, quien siempre estuvo al tanto de cada paso a seguir en la investigación y procesamiento en el laboratorio de biología molecular y genética, direccionando, este proyecto como asesora científica, aportando al progreso investigativo de nuestro departamento.

Gracias a la Universidad Cooperativa de Colombia a la facultad de odontología en especial al equipo de Laboratorio de Biología Molecular y Genética y a la Clínica de odontología, quienes prestaron sus instalaciones para llevar acabo tanto la recolección de la información, como procesamiento de las muestras para su respectivo estudio genético, Doctora Andrea Jaramillo odontóloga pediatra Docente de la Universidad Cooperativa de Colombia, estamos inmensamente agradecidos por su aporte al proyecto proporcionando los participantes del estudio.

Infinitas gracias a la Fundación Universitaria San Martín por brindarnos los conocimientos y la formación académica que fue muy importante para poder realizar este proyecto de grado, gracias por su incentivación a la investigación científica la cual nos orienta al avance y crecimiento del aprendizaje.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis especialmente a mis papas, cada día han colocado un granito de arena con su compañía y con su apoyo, que indirectamente fueron una pieza fundamental para el desarrollo de este proyecto como también a lo largo de mi carrera. Gracias a ellos estoy donde estoy. Les dedico con especial empeño todo este proceso, ya que es un logro tanto para mí como para ellos.

Quiero también dedicarle esto a mis compañeros de tesis (Santiago Bedoya, David Ibarra y Santiago Gómez) que junto a ellos hemos invertido gran parte de nuestro tiempo para el desarrollo de este proyecto. También les dedico este estudio a todos los pacientes de la clínica odontológica de la cooperativa, que nos brindaron su espacio para que este proyecto se pueda dar.

Dedico y agradezco a todos mis amigos, los "Pedroskys" tanto con los que compartí poco tiempo como también a los que estuvieron día a día conmigo, y que fueron pieza clave para mi formación académica, en especial a mis amigos los cuales estuvieron en momentos buenos y malos de mi carrera universitaria.

Por último y con gran admiración les dedico, esta tesis a los doctores y doctoras que nos aportaron su conocimiento como también sus enseñanzas, resaltando a la Doctora y genetista Laura Cifuentes, también a la Doctora Andrea Jaramillo que nos dio un espacio en su clínica para la recolección de datos, al Doctor Andrés Salas que invirtió gran parte de su tiempo guiándonos en cada proceso del proyecto de investigación.

Paula Sofía Guancha Morillo

DEDICATORIA

Le dedico este proyecto de investigación, principalmente a mi familia que con esmero lograron que pudiera estar donde estoy, esto es gracias a todos, que diariamente estuvieron pendientes, les agradezco de corazón todo lo que han hecho desde que empecé mi carrera universitaria.

También dirijo esta dedicatoria, a mi mamá, que con su esfuerzo diario pudo sacarme adelante y la que me dio más apoyo para seguir adelante en este proceso académico. Por ello esta tesis se la dedico en gran parte a ella. Es un logro que ella también se merece.

No me voy a olvidar de mis amigos y compañeros que siempre estuvieron para mí cuando los necesité, y con ellos compartí muy buenos momentos. Gracias por sus vivencias y enseñanzas, que desde el primer día que entramos a la universidad fueron como una segunda familia.

David Alejandro Ibarra Chávez

DEDICATORIA

En Primer lugar, dedico este Proyecto de investigación a Dios quien me ha brindado la vida, y me ha acompañado durante este proceso de vida, también agradecer a mis padres que con esfuerzo, dedicación, y confianza me han orientado y encaminado a ser personas con buenos valores éticos y morales, y quienes me han apoyado para la culminación de nuestra educación y acceso universitario.

También dedico este proyecto de investigación a mis compañeros David Ibarra, Paula Guancha y Santiago bedoya quienes sin ellos no hubiese sido posible realizar este proyecto, quienes con su tiempo y dedicación realizaron este trabajo de la mejor manera posible.

Dedico este proyecto a cada una de las personas que aportaron en mi vida como mis amigos, tíos, primos y personas cercanas que estuvieron presentes durante mi formación académica y en el recorrido de la vida.

Fabián Santiago Gómez Yépez

DEDICATORIA

Le dedico este proyecto de investigación principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional, A mi papá por ser un pilar tan importante para mí y demostrarme siempre su apoyo incondicional, A mis compañeros de tesis ya que con ellos colocamos un gran esfuerzo trabajando en el proyecto y sin el equipo que formamos no habiéramos logrado esta meta tan vital para mi vida.

Santiago David Bedoya Becerra

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	18
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	20
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
2. JUSTIFICACIÓN	24
3. MARCO TEÓRICO	25
3.1 MARCO REFERENCIAL	25
3.1.1 Definición Labio y paladar hendido..	25
3.1.2 Epidemiología del LPH:	25
3.1.2.1 Contexto mundial.	25
3.1.2.2 Contexto Nacional.	25
3.1.2.3 Contexto regional.	25
3.2 ETIOLOGÍA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO	26
3.2.1 Mecanismo genéticos.	26
3.2.2 Causas comportamentales.	26
3.2.3 Causas nutricionales.	26
3.2.4 Causas farmacológicas.	26
3.3 CLASIFICACIÓN DE LPH	27
3.3.1 LPH sindrómico.	27
3.3.2 LPH no sindrómico.	27
3.4 COMPLICACIONES LPH	28
3.5 MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS A ETIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD DE LA FISURA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO (INSERCIÓN DE DELECIÓN)	28
3.6 TÉCNICAS MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO Y SUSCEPTIBILIDAD DE LABIO Y PALADAR HENDIDO	29
3.6.1 PCR.	29
3.6.2. Electroforesis en gel de agarosa.	30
3.7 TOMA DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS	30
3.8 FASES DENTICIÓN	31
4. MARCO GEOGRÁFICO	32
4.1 DEPARTAMENTO DE NARIÑO	32
4.1.1 Características.	32
4.2 MARCO CONCEPTUAL	33
4.3 OBJETIVOS	37
4.3.1 Objetivo general.	37

4.3.2 Objetivos específicos:	37
4.4 AVANCE DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN A NOVIEMBRE DEL 2022	37
5. METODOLOGÍA	40
5.1 ENFOQUE	40
5.2 TIPO DE ESTUDIO	40
5.2.1 Población y muestra.	40
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	40
5.3.1 Criterios de inclusión:	40
5.3.2 Criterios de exclusión:	40
5.4 AVANCE DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN A NOVIEMBRE DEL 2022	41
5.5 PLAN DE ANÁLISIS PROYECCIÓN	41
5.6 CONTROL DE SESGOS	41
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	42
6. RESULTADOS	43
BIBLIOGRAFÍA	77

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mapa Departamento de Nariño en Colombia	33

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según edad.	43
Grafica 2. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según edades categorizadas.	44
Grafica 3. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según grupo etario.	45
Grafica 4. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según sexo.	46
Grafica 5. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según etnia	47
Grafica 6. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según departamento de procedencia.	48
Grafica 7. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según ciudad de procedencia.	49
Grafica 8. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según lugar de residencia.	50
Grafica 9. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según seguridad social.	51
Grafica 10. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según estrato socioeconómico	52
Grafica 11. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según complicaciones durante el embarazo.	53
Grafica 12. Distribución de la población con LPH no sindrómico en el municipio de Pasto 2021-2022, según complicaciones durante el embarazo.	54
Grafica 13. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según alcohol embarazo.	55
Grafica 14. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según exposición a tóxicos durante el embarazo	56

Grafica 15. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes familiares.	57
Grafica 16. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes médicos.	58
Grafica 17. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes quirúrgicos.	59
Grafica 18. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes familiares.	60
Grafica 19. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según talla.	61
Grafica 20. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según Peso.	62
Grafica 21. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según índice de masa corporal.	63
Gráfico 22. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación de peso para la talla.	64
Gráfico 23. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido según clasificación de talla para la edad.	65
Gráfico 24. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación de Perímetro craneoencefálico.	66
Gráfico 25. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación perímetro braquial.	67
Grafica 26. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según tipo de lesión.	68
Grafica 27. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según lado fisurado.	69
Grafica 28. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según orientación de la fisura.	70
Grafica 29. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según grado de compromiso.	71

Grafica 30. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según otitis.	72
Grafica 31. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según número de dientes supernumerario.	73
Grafica 32. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según número de agenesia.	74
Grafica 33. Caracterización clínica, estomatológica y genéticas de la población con labio paladar hendido no sindrómico Pasto 2022	75
Grafica 34. Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según disglosia.	76

RESUMEN

La presente investigación respondió al interrogante ¿Cuál es la caracterización clínica, estomatológica, genética de la población con Labio y paladar hendido no sindrómico? Con el fin de ampliar el conocimiento acerca del Labio paladar Hendido en el Departamento de Nariño. Desde este estudio no es posible determinar datos epigenéticos sobre el LPH, que pueden estar relacionados con esta patología.

Objetivo: Caracterizar clínica, estomatológica y genéticamente población con labio paladar hendido no sindrómico. **Metodología:** enfoque cuantitativo, observacional descriptivo, transversal y prospectivo, basado en la valoración clínica de los pacientes reclutados en la investigación, mediante el censo entregado por la Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto. **Resultados:** la población se caracterizó por: una edad promedio de 10 años (82.72%), sexo masculino (65.5%), grupo étnico mestizo (90%), procedencia mayoritariamente del Departamento de Nariño (86%), estrato socioeconómico bajo (75%), régimen subsidiado (83%), no fumó durante el embarazo (100%), exposición a tóxicos durante el embarazo (38%). Labio y Paladar Hendido (96%), unilateral derecho (87%). Otitis (24%), disfagia (10%), disgllosia (69%), sin dientes supernumerario (82%), sin agenesia (69%), respecto a la talla se encontró una media de 1,21 metros, Peso media de 28 kilogramos, adecuado peso para la talla (78%), adecuado talla para la edad (95%), complicaciones durante el embarazo (17%), antecedentes familiares (24%). **Conclusiones:** El LPH es una patología la cual esta influenciada por una problemática multifactorial, asociada a diferentes variables y factores como predominio del sexo masculino, y etnia mestiza, recalcando el estrato socioeconómico bajo. La principal característica del LPH no sindrómico es el Labio y Paladar Hendido unilateral derecho.

PALABRAS CLAVE: Labio y Paladar hendido, Genética, Estomatológico, No sindrómico, MSX2, polimorfismo, antropométrica, Clínica.

GLOSARIO

AGENESIA: desorden genético que se evidencia una ausencia congénita de una estructura dental o más.

AGUDEZA VISUAL: la capacidad del sistema visual que diferencia detalles entre sí de forma nítida y separada por un Angulo determinado.

DISFAGIA: dificultad para deglutir los alimentos por afección de una o más fases de la deglución.

DISGLOSIA: patología que afecta el habla por trastornos de la articulación de las estructuras que participan en la producción oral.

DIENTE SUPERNUMERARIO: anomalía del desarrollo morfológico dental que consiste en el desarrollo extra de uno o más dientes.

FENOTIPO: hace referencia a los rasgos observables de un individuo, tales como la altura, el color de ojos, y el grupo sanguíneo.

ESTOMATOLOGIA: rama de las ciencias médicas que practican el diagnóstico y el tratamiento de la boca y sus estructuras adyacentes.

GENOTIPO: es el conjunto de los genes de cada uno de los núcleos celulares que están presentes en un individuo

HOLOPROSENCEFALIA: defecto en el nacimiento que afecta al desarrollo de los hemisferios cerebrales

POLIMORFISMO GENETICO: variación de secuencias de ADN en un locus dentro de un cromosoma

MUTACION: cambio de la secuencia del ADN por errores durante la división celular.

OTITIS: proceso patológico inflamatorio que puede afectar al oído en sus porciones externa y media

PCR: reacción enzimática que amplifica la secuencia del ADN durante ciclos en los que la secuencia es copiada finalmente

TRANSLOCACIONES: Translocación es un tipo de anomalía cromosómica en la que un cromosoma se rompe y una parte de ella vuelve a unir a un cromosoma diferente

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El labio leporino y/o el paladar hendido son las malformaciones faciales más frecuentes. El cuadro clínico de estas anomalías es muy variable. La hendidura puede incluir solo labio y / o alvéolo, paladar o todas estas estructuras pueden estar hendido¹. Diferentes estudios muestran que el labio y paladar hendido son patologías que tienen un menor impacto a nivel mundial, sin embargo, en algunos países presentan variabilidad en el desarrollo de la enfermedad. Diversos autores mencionan que, en Estados Unidos según estudio realizado en el año 1987, la población caucásica tiene una incidencia intermedia con relación a otras razas con valor de 0,91 a 2,69 por 1000 nacidos vivos, mortinatos, abortos²; y otro estudio realizado en el año 2009 en estados unidos reporta que la hendidura oro facial se presenta en 1 de cada 300 nacidos vivos³.

En Europa se han hecho diferentes estudios dentro de los cuales Inglaterra reporta durante el año 2016 una prevalencia de 1 de cada 700 nacidos vivos con variación étnica⁴ , en Italia un estudio realizado en el año 2019 muestra la forma de presentación más común de LPH con un total de 739 casos en donde el labio leporino tiene un porcentaje de 22%, paladar hendido con el mayor porcentaje 40% y 38% tiene LPH⁵. Un estudio realizado por estadounidenses en el continente europeo en el año 1992 muestra que los casos mantienen una baja incidencia con un valor de 6 casos por cada 10.000 aproximadamente⁶, a nivel nacional, Colombia presenta una prevalencia de pequeña magnitud con un valor de 1 de cada 1000 nacidos vivos⁷.

En cuanto a las causas de LPH se han identificado diferentes factores entre ellos, sociodemográficos, ambientales, comportamentales, nutricionales, genéticos y farmacológicos. Respecto a los factores sociodemográficos se debe tener en cuenta que las poblaciones, entre ellas las gestantes, tienen diferentes formas de vida, por lo cual existe más o menos vulnerabilidad respecto al desarrollo, según un estudio realizado en México en el año 2011 indica que los neonatos de madres que viven en áreas marginadas presentan una mayor incidencia de LPH⁸. Respecto a los

1

2

3

4

5

6

7

8

factores ambientales existe una relación con el lugar donde transcurre el embarazo, por ejemplo la zona urbana y rural, la calidad de vida de la gestante presenta factores de riesgos únicos de cada lugar, en la zona rural, los plaguicidas presenta una asociación significativa con las malformaciones congénitas⁹, los fungicidas se relacionan con alteraciones en la organogénesis, teniendo el comportamiento de agentes teratógenos¹⁰, la contaminación ambiental es muy frecuente en la zona urbana con lo cual proporciona más riesgo respecto a una malformación, en este caso LPH. Un estudio indica que la exposición de madres en los dos primeros meses del embarazo aumenta el riesgo de hijos con LPH¹¹. Es muy común que las mujeres se expongan a sustancias como el hipoclorito de Na en sus hogares, donde la exposición de mujeres gestantes a disolventes clorados durante el embarazo se asoció positivamente con LPH¹².

Hoy en día el consumo de sustancias toxicas en el embarazo se han asociado a alteraciones en el desarrollo embriológico en donde diferentes estudios muestran que las áreas marginadas tienden a tener bajos niveles de educación y malos hábitos de salud, como fumar y beber alcohol¹³, otros autores han identificado que el tabaco es la principal causa etiológica y responsable de la teratogénesis, inclusive a una exposición pasiva a tabaco¹⁴. Dentro de las causas genéticas encontramos que el gen Sonic Hedgehog (SHH) que produce defectos faciales de la línea media, incluida la holoprosencefalia y la formación de paladar hendido¹⁵, algunos fármacos como los aines producen efectos teratógenos¹⁶, los antiepilépticos producen efectos teratógenos - hendiduras orales no sindrómicas. En cuanto a las consecuencias se debe tener en cuenta que tiene repercusiones serias porque no solo afecta el aspecto físico del niño al momento de nacer si no su calidad de vida, se evidencio que los niños son más propensos a padecer caries y enfermedad periodontal¹⁷, cuando aún son bebés uno de los principales problemas al momento de amamantar, es el consumo ya que produce regurgitación de la leche materna y asfixia¹⁸.

El LPH además de afectar a las estructuras cráneo faciales, también tiene repercusión en el estado general de un niño, ya que diferentes estudios muestran

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

compromiso en el crecimiento y desarrollo durante los primeros meses de vida debido a una mala alimentación¹⁹. En estos estudios se encontró una importancia significativa con respecto al paladar hendido y labio fisurado, teniendo en cuenta peso y talla, en donde los resultados arrojaron que estas variables, en especial el peso se afecta más en un niño con paladar hendido aislado que en un niño con fisura labial¹⁹. Otras manifestaciones recurrentes son la hipoacusia debido a una afectación en el drenaje del oído medio, por lo que el paciente tendrá dificultades para escuchar de manera adecuada, con ello también la presencia de infecciones como la otitis media crónica ²⁰.

De acuerdo con la literatura de LPH, existen causas multifactoriales, entre ellas resaltan las de tipo genético, las cuales a su vez tienen clasificación sindrómica y no sindrómica, respecto a la causa no sindrómica se han encontrado varios polimorfismos en más de 20 genes relacionados con dicha patología, las cuales varían según el origen étnico^{21,22,23}. El gen que más se destaca en LPH de causa no sindrómica es el IRF6 en donde juega un papel importante en el desarrollo facial y regula la adhesión palatina en el feto²⁴. Las variantes de polimorfismo del gen IRF6 tienden a ser diferentes en distintas poblaciones, sin embargo, la mayoría de los autores resaltan una variante genética que tiene una aparición más significativa que las demás la cual es SNP rs2235371^{25,26}. Los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de las hendiduras orofaciales dado el mayor riesgo de ocurrencia en familiares hasta el tercer grado, en comparación con la población general²⁷.

Existen otras asociaciones del IRF6 que se caracterizan por subfenotipos con mayor gravedad que se diferencian en forma simétrica como es el caso de una frente más protruida y con una nariz más corta ^{28,29,30,31,32}. En términos generales algunas variantes de polimorfismo en especial SNP rs2235371 se asocia a la aparición de

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

paladar hendido solo³³. En Colombia algunos autores que analizaron la asociación de variantes de polimorfismo de algunos genes que representaban un factor predisponente al generar hendiduras orofaciales no sindrómicas, entre los genes más destacados están el AXIN2 y el MSX1, según este estudio se encontró una asociación entre el MSX1 y otros como PAX9, IRF6, presentes en la etiología de LPH no sindrómico^{34,35}. La variante SNP rs2240308 del gen AXIN2 de padres y madres a los hijos con FLPNS evidencian que cuando el padre o la madre presentan esta mutación aumenta el riesgo de desarrollar LPH no sindrómico en sus hijos³⁶.

Dentro de las manifestaciones clínicas estomatognáticas, las alteraciones inician desde el desarrollo embrionario, entre la cuarta y octava semana, en donde hay una falla en la fusión de los procesos palatinos, afectando la formación del labio superior y el paladar, de manera concomitante se afecta también tejidos blandos, óseos^{37,38}. Morfológicamente un paciente con LPH, tendrá “un desarrollo incompleto del labio superior, en el que se presenta una hendidura o hasta una prolongación de esta que incluye el hueso del maxilar, el paladar blando y duro, las fosas nasales, llegando incluso hasta la úvula”^{39,40,41}. Esta alteración anatómica afecta funcional y físicamente a un niño, como alimentarse, reír, hablar⁴². Dentro de esta alteración podemos encontrar anomalías dentales tanto en número, forma, posición, tamaño, estructura, resaltando la aparición de caries dental, respecto a dichas anomalías, una de ellas son la presencia de dientes supernumerarios, en donde hay un aumento en el número de dientes, comparado con la fórmula dental normal que para dentición temporal es de 20 dientes y para permanente de 32⁴³. En Colombia hay datos que indican que la prevalencia es de 42,6% de 258 pacientes con LPH y el supernumerario más común fue el diente incisivo lateral superior⁴⁴.

Es frecuente encontrar anomalías congénitas como una hipodoncia, agenesia dental, anodoncia, debido a una alteración en la fusión de los procesos palatinos⁴⁵. Respecto a la forma de los dientes, en Colombia se ha evidenciado una mayor

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

prevalencia de pacientes con diente cónico y fusión dental⁴⁶. La posición dental también se ve afectada, ya que algunos dientes ocupan una posición diferente en el arco dental⁴⁷. También hay micro y macrodoncia, además estos niños presentan un aumento de caries en sus dientes, por lo que un estudio arrojó datos respecto a la prevalencia, la cual fue en 30 pacientes con LPH, de los cuales el 90% tenían dicha alteración⁴⁸.

Se han identificado alteraciones estomatológicas y clínicas de LPH en diferentes países, en donde hay manifestaciones de tipo sindrómico y no sindrómico que se asocian a genes involucrados con alteraciones funcionales y estructurales que generan un daño en la calidad de vida del paciente. Hay variantes o polimorfismos de genes que muestran mayor expresión en relación con el lugar donde vive cada persona, un ejemplo de ello es el gen IRF6 que posee muchas variantes, pero no todas están presentes, sin embargo, en el suroccidente colombiano no se ha realizado una caracterización médica, estomatológica y genética, por lo que resulta beneficioso saber si en la región se presenta este tipo de alteraciones, con el fin de aportar más información sobre LPH no sindrómico en la región.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la caracterización clínica, estomatológica y genética de la población con Labio Paladar Hendido no sindrómico atendida por el grupo interdisciplinario de LPH?

46

47

48

2. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación es de gran importancia para el departamento ya que en Nariño se ha evidenciado muchos casos de LPH, razón por la cual este proyecto tiene el fin de dar a conocer una caracterización clínica, estomatológica y genética, involucrando aspectos clínicos importantes en LPH no sindrómico encaminados a reconocer la caracterización fonoaudiológica, otorrinolaringológica y nutricional. También la parte genética donde se dará una clara evidencia de algún polimorfismo genético que resalte en la región. Teniendo en cuenta todo lo anterior esta patología genera repercusiones en el aspecto psicosocial, nutricional, salud oral, crecimiento y compromiso económico de la familia debido a los procesos quirúrgicos y otros tratamientos de muy alto costo.

Es de gran utilidad esta investigación porque no solo aportara conocimiento acerca de la caracterización clínica, estomatológica y genética de LPH no sindrómico en la región, sino que también será una forma de ayudar a los pacientes, ya que al reconocer una presentación clínica frecuente o que existe una variante común de algún gen, se harán protocolos o guías de práctica clínica de atención temprana donde los profesionales de la salud harán uso de esta investigación para lograr un adecuado tratamiento con el objetivo de mejorar el desempeño ante el proceso de deglución, fonación, audición y lenguaje disminuyendo así sus repercusiones en todos sus aspectos. Adicionalmente esta investigación será socializada a los pacientes y a la comunidad médica.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 MARCO REFERENCIAL

3.1.1 Definición Labio y paladar hendido. El labio leporino y paladar hendido son deformidades congénitas comunes que resultan de la falla de los procesos faciales para crecer o fusionarse adecuadamente durante el desarrollo embriológico temprano (desde la cuarta a la duodécima semana de gestación)².

3.1.2 Epidemiología del LPH:

3.1.2.1 Contexto mundial. La incidencia de labio leporino y paladar hendido ha variado según la raza, la tasa de incidencia de LPH en nacidos vivos, mortinatos y abortos han variado dependiendo de la población, como ha sido el caso de la población asiática e india americana. Se encontró una mayor incidencia, mientras que la población caucásica y la población africana tuvieron una incidencia intermedia y baja respectivamente². Las causas genéticas de LPH se dividieron en causa sindrómica y no sindrómica, en donde los porcentajes variaron de un lugar a otro, en el caso de las hendiduras orofaciales sindrómicas correspondió en un porcentaje del 30%, en tanto que las hendiduras orofaciales no sindrómicas correspondieron en un 70%⁴⁹.

3.1.2.2 Contexto Nacional. En Colombia existió una prevalencia de 0,07%, dependiente de la zona geográfica y el nivel socioeconómico⁵⁰. La hendidura labial corresponde a un 0,10% en los individuos, en este porcentaje están representadas las zonas urbanas, centro poblado y rural.

Respecto a la edad se presentó con mayor prevalencia en los niños y jóvenes entre 1 a 18 años, como también se manifestó en los adultos entre 45 y 64 años⁵¹.

3.1.2.3 Contexto regional. En el departamento de Nariño hay pocos estudios e investigaciones en pacientes con LPH, por lo tanto, en el hospital infantil los Ángeles de la ciudad de pasto-Nariño, se realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de LPH comprendido entre los años 2003-2008, los cuales arrojaron datos estadísticos donde se evidenció 1,97 casos por cada 1000 menores de edad.

49

50

51

Respecto a las manifestaciones clínicas el 42% de los hombres y el 45% de las mujeres presentaron LPH de tipo unilateral izquierdo, y 75% se presentó en ambos sexos LPH bilateral⁵². Respecto a la ubicación geográfica de identifico que los hombres procedentes de la región sur y las mujeres procedentes de la región norte del departamento de Nariño no presentaron afectación de las dos estructuras, además los hombres procedentes de la costa pacífica presentaron mayor probabilidad de LPH bilateral.

3.2 ETIOLOGÍA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO

3.2.1 Mecanismo genéticos. Se ha descrito que la causa de LPH es multifactorial, se destaca polimorfismos genéticos, en donde más de 300 genes han sido implicados en la fusión palatina en humanos, generando la aparición de fisuras; a pesar de que no se conocen muy bien algunos mecanismos que intervienen en la génesis de LPH, existen vías moleculares involucradas en la patogenia, como factores de señalización extracelulares, factores de transcripción y moléculas de adhesión celular⁵³. Entre las vías moleculares más asociadas se encuentran la familia del factor de crecimiento transformante β , en donde se involucran proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento y diferenciación, estas moléculas son esenciales para un crecimiento y desarrollo normal.^{54,55}

3.2.2 Causas comportamentales. Se han descrito como factores etiológicos el consumo de sustancias tóxicas, entre ellas; cigarrillo, tabaco, alcohol en el momento del embarazo, provocando alteraciones en el desarrollo a nivel embriológico que lleva a la aparición de LPH, siendo estos los principales factores epigenéticos a nivel molecular, generando mutaciones celulares. Hay factores que se asocian a un mayor consumo de sustancias tóxicas como aquellas personas que viven en áreas de bajos recursos y tienen bajos niveles de educación que los hace más propensos a padecer LPH.^{56,57}

3.2.3 Causas nutricionales. Respecto a la nutrición en la mujer gestante, tenemos diferentes aspectos esenciales que contribuyen en la formación celular de tejidos sobre todo en los primeros meses de gestación. Una de las causas de

52

53

54

55

56

57

malformaciones asociadas a LPH es el déficit nutricional de ácido fólico, este componente participa en la regulación del ADN, por ende, cuando no hay la suficiente cantidad, aparecen mutaciones, se da una desregulación en la señalización de genes que intervienen en la formación craneofacial. El consumo de altas dosis de ácido fólico es considerado un factor protector para LPH⁵⁸.

3.2.4 Causas farmacológicas. El consumo de fármacos también hace parte de la etiología de LPH, ya que sus componentes pueden causar teratogenicidad o malformaciones asociadas a fármacos, entre estos se encuentran los AINES, antiepilépticos, que son los más destacados con respecto a la hendidura orofacial⁵⁹.

3.3 CLASIFICACIÓN DE LPH

Teniendo en cuenta que esta patología compromete estructuras anatómicas como el labio, proceso alveolar, paladar duro, paladar blando, se debe hacer una clasificación en donde se considera su manera de presentación y grado de afectación, en donde las principales formas a considerar son las de tipo aislada, combinada, unilateral o bilateral que se manifiesta físicamente en el paciente. Según la clasificación del Doctor Víctor Veau, divide esta patología en dos formas; anomalías del labio y anomalías del paladar. La primera anomalía consta de las siguientes subclasificaciones; labio hendido completo, labio hendido incompleto, labio hendido cicatricial, labio hendido bilateral. La segunda anomalía también consta de subclasificaciones: tipo 1, tipo 2, tipo 3, tipo 4, en donde el tipo 4 es la que más compromete estructuras⁶⁰.

3.3.1 LPH sindrómico. Existen más de 300 síndromes que se relacionan con LPH de tipo sindrómico, en donde las fisuras palatinas o labio-palatinas se pueden subdividir en aquellas que corresponden a desordenes Mendelianos, anormalidades estructurales en cromosomas, uso de teratógenos y las causas de tipo idiopático⁶¹. Entre los síndromes más sobresalientes se encuentran; el síndrome de Van der Woude que clínicamente se manifiesta en forma de hendiduras redondeadas en la mucosa del labio inferior y con formación de labio leporino⁶², destaca una relación directa con la mutación del gen IRF6. El TBX22 es un factor de transcripción que cumple un importante papel en el desarrollo, como el crecimiento de procesos palatinos ⁶³ otro síndrome común es el síndrome velo cardio facial en donde hay

58

59

60

61

62

63

una deleción en 22q11, por lo general estos pacientes presentan fisuras palatinas⁶⁴. Las mutaciones en el gen para el péptido señal SHH se han asociado con fenotipo de holoprosencefalia⁶⁵.

3.3.2 LPH no sindrómico. La mayoría de las hendiduras orofaciales (70%) son del tipo no sindrómico, es decir que el defecto se presenta sin otras anormalidades, en este caso cada gen presenta variantes polimórficas, como el polimorfismo de un solo nucleótido, que consiste en la pérdida de la secuencia, por lo que se genera una alteración genética, que también varían de acuerdo con cada población. Dentro de los genes más representativos asociados a LPH se encuentra el gen IRF6, que está implicado en el desarrollo embrionario de las estructuras faciales, las mutaciones de este gen se han asociado a hendiduras orofaciales de causa no sindrómica, el gen se encarga de la síntesis de una proteína llamada IRF6, la cual cumple una función reguladora a nivel de secuencias promotoras del DNA⁶⁶. Por lo tanto, si existe un polimorfismo se verá afectado directamente en la formación de las estructuras orofaciales.

Otro gen implicado en la aparición de hendidura orofacial es el AXIN2 encargado de regular la vía de señalización WNT, en donde interviene una proteína llamada β -catenina, que permite la adherencia de epitelios con fin de regular la morfogénesis del cráneo y algunas estructuras dentales ^{67,68,69}.

3.4 COMPLICACIONES LPH

Los pacientes que presentan hendiduras orofaciales pueden tener complicaciones físicas, emocionales, nutricionales, infecciosas, que repercuten en el desarrollo de estructuras en general.

En el caso de un neonato existe una nutrición inadecuada, debido a un proceso de masticación deficiente, por lo que los alimentos no son bien digeridos, además al momento de la lactancia él bebe tiende a regurgitar la leche materna por ello es propenso a una asfixia⁷⁰. Los procesos infecciosos son comunes en los pacientes pediátricos, ya que su condición facilita el acumulo de bacterias que pueden

64

65

66

67

68

69

70

evolucionar a procesos infecciosos, entre ellos la otitis media crónica la cual se explica por una disfunción anatómica de músculos y tejidos que conforman la trompa de Eustaquio, entre ellos los músculos palatinos responsables de la apertura de la trompa, por lo que la persona que padece LPH tendrá dificultades en el drenaje de líquido del oído medio y por ende una infección⁷¹.

Dentro de las complicaciones que tienen más impacto se encuentran las nutricionales, en el caso de los neonatos al no llevar a cabo un adecuado proceso de succión de la leche materna puede repercutir en el peso y talla durante el crecimiento, llegando a extremos graves como la desnutrición⁷². También existen alteraciones tardías como problemas en el lenguaje entre ellos la dislalia “debido a una mala implantación de los músculos del paladar lo que reduce o altera la función de audición y fonación”⁷³, la abertura que presenta el paladar genera problemas de fuerza muscular y dificultad en el movimiento de la lengua que lleva a inconvenientes en el lenguaje⁷⁴.

Los problemas emocionales tanto en los padres y los niños que padecen de esta alteración los hace más propensos a estados del ánimo inadecuados como culpabilidad en los adultos y Bullying en los pequeños.

3.5 MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS A ETIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD DE LA FISURA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO (INSERCIÓN DE DELECCIÓN)

Es importante tener en cuenta que un marcador genético, corresponde a la ubicación de un segmento de ADN en un cromosoma, su función es detectar una alteración genética, que está presente en una enfermedad, es como ubicar la región alterada dentro de todo el genoma o cromosoma.⁷⁴ Respecto a los estudios del genoma hay que resaltar ciertos genes que participan en la aparición de LPH, de los cuales hay secuencias que son las causantes de dicha patología^{75 76}. Para análisis de este tipo polimorfismo es necesario extraer una muestra de ADN del paciente.

Uno de los genes que más se han analizado en la mayoría de estudios es el IRF6, por lo general cada vez que se busca este tipo de alteraciones hay ciertos requisitos, entre ellos se encuentran: polimorfismos de un solo nucleótido que alteran la lectura

71

72

73

74

75

76

genética, secuencias que no tengan nada que ver con la codificación de lectura genética, PNF que estén presentes en zonas reguladoras del ADN, la secuencia genómica alterada del IRF6 puede estar presente a lo largo del ADN, en donde el marcador genético es reconocido por una endonucleasa, la cual se une a sitios de restricción, en otras palabras pueden haber secuencias que tengan deleciones, inserciones, translocaciones que no permitan que la endonucleasa actúe, por ejemplo cuando hay un cambio de nucleótido en el sitio de reconocimiento de esta enzima, se interrumpe la unión, por lo cual no se podrían formar fragmentos de ADN que en un individuo normal, se expresa en forma secuencial.⁷⁷

Para analizar este tipo de PNU es muy útil una técnica, llamada fragmentos de restricción de longitud polimórfica, que en determinado gen alterado o polimórfico hay una variación en la secuencia de ADN reconocida por las endonucleasas.⁷⁸ El PNF del IRF6, es un marcador genético involucrado en la patogenia del LPH, esto debido a que guarda relación con el desarrollo embrionario, además las mutaciones han sido frecuentes con este gen, otro aspecto importante es que dicho gen sintetiza una proteína o factor regulador del interferón 6, importante en la regulación y desarrollo craneofacial, por lo que todavía hay estudios que aun intentan buscar la asociación con LPH y considerarlo como genético⁷⁹.

3.6 TÉCNICAS MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO Y SUSCEPTIBILIDAD DE LABIO Y PALADAR HENDIDO

3.6.1 PCR. “La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de laboratorio utilizada para amplificar secuencias de ADN. El método utiliza secuencias cortas de ADN llamados cebadores para seleccionar la parte del genoma a amplificar⁸⁰. Es importante extraer pequeñas cantidades de ADN de diferentes líquidos fisiológicos y tejidos, los cuales servirán para análisis genómico, ya que es una técnica sensible.

Dentro del proceso, hay ciertos componentes de la PCR importantes para la replicación, como ADN molde con sus bases nitrogenadas, cebadores o fragmentos cortos de ADN que se unirán a su cadena complementaria, nucleótidos y ADN polimerasa que es la enzima más importante para la unión de nucleótidos.⁸¹ La reacción en cadena de polimerasa, tiene tres pasos importantes, entre los cuales

77

78

79

80

81

están; la desnaturalización en donde la muestra con todos sus componentes es sometida a altas temperaturas mediante el termociclador, culminando en la separación de las hebras de ADN, para dar paso a la segunda fase llamada alineación que requiere una baja temperatura en donde los cebadores específicos presentes en la muestra van a ser alineados con las hebras del ADN diana, en la tercera fase de extensión, se eleva la temperatura nuevamente, para que la ADN polimerasa pueda agregar nucleótidos a la cadena en desarrollo por lo que finalmente se replicaran muchas cadenas, repitiendo el ciclo varias veces⁸⁰.

3.6.2. Electroforesis en gel de agarosa. La electroforesis es una técnica que se usa en el laboratorio para separar el ADN, el ARN, o moléculas o proteínas en base a su tamaño y carga eléctrica⁸². Este método permitirá visualizar y analizar el producto de PCR, además de que se utilizan marcadores de peso molecular que sirven para determinar el tamaño del producto. Los componentes del gel de agarosa como el tampón hirviente son importantes para separar ácidos nucleicos, este se sumerge en un equipo de electroforesis. El glicerol y la sacarosa agregados a la muestra a analizar les confiere una mayor densidad por lo que será más fácil que se sumerjan en la solución tampón que está presente en los pocillos de dicho equipo. Una vez la muestra esté en condiciones para analizar, se procede a aplicar carga, con el fin de que el ADN con sus cargas negativas se desplace hacia polos positivos, esto se ve facilitado por el gel que contiene tampón, que proporciona una conducción eléctrica debido a su pH, dándole estabilidad a las moléculas. Una vez ya se ha procesado la muestra se transfiere el gen para su posterior visualización.

3.7 TOMA DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Hay diferentes formas para el análisis de polimorfismos genéticos, entre las que destacan la muestra de sangre, siendo la más utilizada en los laboratorios, la muestra de saliva a ocupado un lugar importante al momento de detectar alteraciones en algunos genes, en este caso sería muy útil en pacientes que tengan LPH. En general, este estudio se hace por medio de células nucleadas, las cuales constituyen la fuente para obtener el ADN genómico, por lo que la mayoría de los protocolos usan sangre periférica por venopunción, en donde los leucocitos destacan por ser una célula con núcleo, clave para detectar anomalías del ADN, en vez de eritrocitos y plaquetas que son células sin núcleo⁸³. “Hoy en día, la saliva se considera tiene amplias posibilidades para ser utilizada en investigación y diagnóstico en campos como la odontología, medicina y genética”⁸⁴

La fuente de ADN en las muestras de saliva, un 74% de los leucocitos que por medio de diapédesis pasan de la sangre a los acinos de glándulas salivales, la leucotaxina

82

83

84

favorece este proceso ya que aumenta la permeabilidad capilar, ya que este es un péptido que se forma por la hidrólisis enzimática de la albumina, siendo esta una fracción de globina en la sangre.⁸⁵ “Las muestras de saliva deben estar contenidas en un tubo plástico más un reactivo que estabiliza el ADN y lo conserva para su transporte a temperatura ambiente, siendo el ADN de la saliva equivalente al de muestras de sangre”⁸⁶.

3.8 FASES DENTICIÓN

Desde la vida intrauterina, el desarrollo de los dientes debe pasar un proceso cronológico correspondiente a la calcificación, erupción de dientes temporales con respectiva reabsorción de sus raíces para dar lugar a la erupción de dientes permanentes en la vida adulta⁸⁷. Al momento de nacer el ser humano pasa por un periodo de dentición temporal, mixta y permanente. La primera fase es considerada una dentición decidua o de leche, inicia aproximadamente a los 6 meses con la erupción del primer incisivo y finaliza a los 6 años con el primer diente permanente, para un total de 20 dientes^{88,86}. Posteriormente se dará lugar a la dentición mixta la cual corresponde a la presencia sincrónica tanto de dientes temporales y permanentes en un periodo que abarca desde los 6 a 12 de años de edad, debido a que en este periodos ocurren una serie de procesos muy complicados los cuales conducen al cambio de la dentición temporal, lo cual nos puede indicar la etiología de anomalías de la oclusión, existen dos aspectos importantes en el ámbito clínico; la utilización de perímetro del arco y todos los cambios adaptativos en una oclusión los cuales van a ocurrir durante este periodo⁸⁶. “Los dientes de sustitución o sucesores hacen su erupción de modo general, simultáneamente con el proceso de reabsorción de las raíces de sus predecesores temporales”⁸⁶.

85

86

87

88

4. MARCO GEOGRÁFICO

4.1 DEPARTAMENTO DE NARIÑO

4.1.1 Características. La ubicación del departamento de Nariño se localiza al suroccidente de Colombia, al norte limita con el departamento del Cauca, al sur con Ecuador, al oriente con el departamento del Putumayo, al occidente con el océano Pacífico.

El departamento de Nariño está dividido en tres zonas naturales, entre las cuales están: región andina, pacífica y amazónica, la región andina es la más importante porque aquí se encuentra la mayor parte de la población, municipios, instituciones del estado y la mayor participación económica. Respecto al aspecto climático el departamento de Nariño va desde el nivel del mar hasta alturas superiores a 4.000 metros sobre el nivel del mar. La cordillera de los Andes tiene gran importancia en la geografía del departamento, además si tiene en cuenta este consta de sesenta y cuatro municipios y cinco subregiones⁸⁹, en donde San Juan De Pasto es su capital, fundada en el año 1537, aquí se encuentra el 28% de la población total, con aproximadamente 431.873 habitantes. El número total de la población nariñense para el año 2020 es de 1,627,589 con un 48% a nivel masculino y 51.12% con respecto al género femenino⁹⁰.

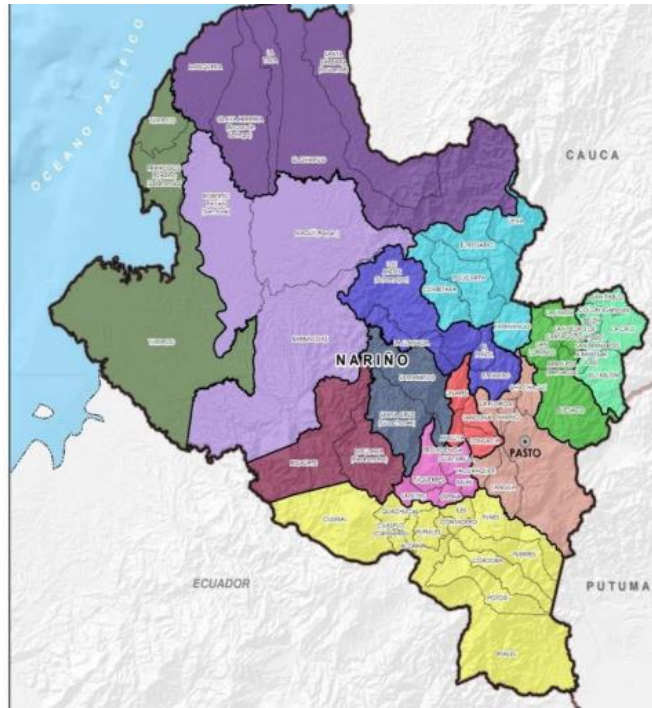
En el departamento de Nariño hay tres grupos étnicos muy importantes: los serranos, afrodescendientes e indígenas. Los serranos están ubicados en la parte interna del departamento de Nariño, corresponden a un 70% de la población total, entre ellos están Pasto, Ipiales, Sandoná, Linares. La población afrodescendiente se encuentra en la región pacífica, sus principales centros son Tumaco, Barbacoas, Guapi. Dentro de los grupos indígenas destacan los Cuaiqueres y los Quillacingas, en donde los primeros se ubican con los límites con el Ecuador y el segundo grupo se encuentra disperso en el departamento y la mayoría son campesinos indígenas⁹¹.

89

90

91

Figura 1. Mapa Departamento de Nariño en Colombia



Fuente: Gobernación De Nariño - Google Sites

4.2 MARCO CONCEPTUAL

- **Agnesia:** ausencia congénita de los dientes.
- **ADN Polimerasa:** la ADN polimerasa, es un tipo de enzima que es responsable de la formación de nuevas copias de ADN⁹².
- **Anodoncia:** la falta de desarrollo de toda la dentición⁹⁹. (hipodoncia)
- **Cebadores:** un iniciador o cebador es una secuencia corta de ADN de cadena simple que se utiliza en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁹³.

92

93

- **Delección:** tipo de mutación genética en la cual se pierde material genético, desde un solo par de nucleótidos de ADN hasta todo un fragmento de cromosoma⁹⁴.
- **Desorden mendeliano:** las enfermedades monogénicas son trastornos debidos a mutaciones que pueden afectar bien a alguno de los aproximadamente 25.000 genes del genoma nuclear que codifican proteínas y se transmiten según las leyes de la herencia de Mendel (de ahí que también se conozcan como enfermedades mendelianas), o en el pequeño genoma ubicado en la matriz de las mitocondrias con un patrón de transmisión específico conocido como herencia mitocondrial⁹⁵.
- **Endonucleasas:** una enzima de restricción es una enzima aislada de una bacteria que corta la molécula de ADN en secuencias específicas⁹⁶.
- **Enfermedad periodontal:** la enfermedad periodontal (de las encías) es una infección de los tejidos que sostienen los dientes en su lugar⁹⁷.
- **Estomatología:** la estomatología es el estudio de la estructura, la función y las enfermedades de la cavidad bucal⁹⁸.
- **Factor de crecimiento transformante B:** es sintetizado por muchas estirpes celulares como linfocitos, macrófagos y células dendríticas, y su expresión regula de manera autocrina o paracrina la diferenciación, proliferación y el estado de activación de éstas y muchas otras células⁹⁹.
- **Factores de señalización:** descripción de una serie de reacciones químicas en las que un grupo de moléculas de la célula trabajan juntas para controlar las funciones celulares, como la multiplicación o la destrucción celular. Las células reciben señales del entorno cuando una molécula (como una hormona o factor de crecimiento) se une a una proteína específica llamada receptor sobre la célula o dentro de ella¹⁰⁰.

94
95
96
97
98
99
100

- **Factores de transcripción:** los factores de transcripción son capaces de unirse a grupos concretos de secuencias cortas conservadas que se encuentran dentro de cada uno de los promotores de los genes¹⁰¹.
- **Fenotipo:** constituye los rasgos observables de un individuo, tales como la altura, el color de ojos, y el grupo sanguíneo¹⁰².
- **Hipoacusia:** déficit funcional que ocurre cuando una persona pierde capacidad auditiva en menor o mayor grado¹⁰³.
- **Hipodoncia:** la ausencia de hasta cinco piezas dentales se denomina hipodoncia¹⁰⁴.
- **Holoprocencefalia:** se caracteriza por ausencia en la división del prosencéfalo. Se acompaña de anomalías, que pueden ser faciales y no faciales. Las faciales que se asocian con más frecuencia a casos de HPE son agenesia premaxilar, ciclopía y cebocefalia, y de las no faciales, la transposición de los grandes vasos, polidactilia postaxial, defectos genitales, vertebrales y de reducción de extremidades¹⁰⁵.
- **Labio hendido bilateral:** cuando no hay fusión del filtrum labial con los dos procesos maxilares superiores¹⁰⁶.
- **Labio hendido completo:** cuando no ha habido fusión del proceso maxilar superior con el filtrum labial y el piso de la nariz no se ha formado¹⁰¹.
- **Labio hendido incompleto:** cuando hay fusión parcial del proceso maxilar con el filtrum labial, el piso de la nariz está cerrado, pero el músculo orbicular de los labios no está debidamente orientado en forma circular¹⁰¹.

101

102

103

104

105

106

- **Macrodoncia:** dientes que son más grandes de lo normal. Es de etiología desconocida, pero se asocia con un patrón de herencia autosómico dominante¹⁰⁷.
- **Microdoncia:** los dientes que son más pequeños en tamaño o volumen de lo normal, que pueden estar asociados con un patrón autosómico dominante¹⁰².
- **Mortinato:** se presenta cuando un feto que se esperaba que sobreviviera muere durante el nacimiento o durante las últimas etapas del embarazo¹⁰⁸.
- **Nucleótido:** un nucleótido es la pieza básica de los ácidos nucleicos¹⁰⁹.
- **Organogenesis:** proceso de formación de los órganos. En el desarrollo humano este periodo se extiende entre la cuarta y la novena semanas del embarazo¹¹⁰.
- **Otitis:** es un término general para referirse a la infección o la inflamación del oído¹¹¹.
- **Polimorfismos:** polimorfismo significa literalmente «muchas formas». Así pues, el polimorfismo genético, cromosómico o de secuencia del ADN es el responsable de la gran variabilidad existente entre los individuos de una misma especie¹¹².
- **Polimorfismo de un solo nucleótido:** los polimorfismos de nucleótido único (SNP) son un tipo de polimorfismo que produce una variación en un solo par de bases¹¹³.
- **Proceso alveolar:** el proceso alveolar contiene los alveolos dentarios que alojan las raíces de los dientes¹¹⁴.

107

108

109

110

111

112

113

114

- **Proteína morfogénica:** las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son un conjunto de proteínas endógenas que pertenecen a la familia de factor de crecimiento transformante (TGF- β) y que tienen la capacidad de inducir formación del hueso, cartílago y el tejido conectivo¹¹⁵.
- **Secuencia promotora:** el promotor es una secuencia de ADN necesaria para convertir un gen en activado o desactivado¹¹⁶.
- **Síndrome de Vander Woude:** es una enfermedad de origen genético, que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de diversas anomalías oro faciales, como fístulas para medianas del labio inferior, labio leporino con o sin paladar hendido, o paladar hendido aislado¹¹⁷.
- **Síndrome de velo cardiofacial:** es un trastorno causado por la falta de una pequeña parte del cromosoma 22. Esta deleción provoca el desarrollo insuficiente de varios sistemas del cuerpo¹¹⁸.
- **Teratogeno:** un teratógeno puede definirse como cualquier agente que actúe durante el desarrollo embrionario o fetal y genere una alteración permanente en la forma o la función. Por tanto, un teratógeno puede ser un fármaco u otra sustancia química; un factor físico o ambiental¹¹⁹.
- **Termociclador:** es un aparato usado en Biología Molecular que permite realizar los ciclos de temperaturas necesarios para la amplificación de diversas hebras de ADN en la técnica de la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) o para reacciones de secuencia con el método de Sanger¹²⁰.
- **Translocaciones:** translocación es un tipo de anomalía cromosómica en la que un cromosoma se rompe y una parte de ella vuelve a unir a un cromosoma diferente¹²¹.

115

116

117

118

119

120

121

- **Variante genética:** una mutación o variante genética, es una base o secuencia en el ADN que puede diferir entre individuos de la misma especie¹²².
- **Vía de señalización WNT:** la vía de señalización WNT (canónica) constituye un mecanismo esencial en la regulación del remodelado óseo, implica el correcto funcionamiento de diversos factores conectados entre sí, y es capaz de ejercer un control global sobre el osteoblasto, favoreciendo su proliferación, diferenciación o apoptosis¹²³.

122

123

4.3 OBJETIVOS

4.3.1 Objetivo general. Caracterizar clínica, estomatológica y genéticamente población con labio paladar hendido no sindrómico pasto 2022.

4.3.2 Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.
- Identificar antecedentes gestacionales y condiciones antropométricas de la población con LPH a estudio.
- Determinar el estado estomatológico de labio y paladar hendido de la población a estudio
- Evaluar el polimorfismo del gen MSX2 en su relación con las condiciones antropométricas y estomatológicas de la población a estudio. Pendiente para entrega en documento final.

4.4 AVANCE DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN A NOVIEMBRE DEL 2022

Cuatro estudiantes de la fundación universitaria San Martin realizaron los procesos de recolección de datos en la población de estudio con LPH no sindrómico. El estudio se realizó en los meses comprendidos entre marzo y diciembre del año 2022.

Como siguiente paso estaba la calibración de operadores en dicha institución. Se tuvo en cuenta que después de hacer este proceso y de llevar a cabo todas las actividades en cada institución, se debió tener listo la prueba piloto o ensayo preparatorio con el fin de tener el aval o permiso por parte de la Fundación Universitaria San Martin, luego se procedió a entregar este documento a la Universidad Cooperativa de Colombia donde se inició la valoración de la parte clínica de los pacientes, además de la búsqueda de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión de LPH. Todo esto con el fin de proceder a la recolección de la información correspondiente al proyecto de investigación.

Una vez obtenido el censo poblacional, los investigadores se dirigieron a las instalaciones de la clínica odontológica de pregrado y posgrado de la Universidad Cooperativa donde se llevó a cabo las siguientes actividades: explicación de la investigación por medio de diapositivas donde se informó tanto a los padres, familiares, personal de salud presente, acerca de lo que se iba a realizar, entre ello se incluyó; prevención, riesgos, manejo, cuidados.

Posterior a esto se procedió a entregar un formato de consentimiento informado a los pacientes para que hicieran parte de la investigación. Una vez diligenciado dicho formato, los pacientes fueron valorados por odontología en donde una especialista en odontopediatría y estudiantes de odontología revisaron las alteraciones estomatológicas.

Para la atención del paciente fue necesario aplicar protocolos de bioseguridad con el fin de prevenir enfermedades infecciosas. Antes de examinar al paciente se realizó un adecuado lavado de manos y una adecuada limpieza general del sitio de trabajo, en este caso las instalaciones odontológicas y clínicas que correspondieron a la investigación, una vez en el lugar hubo una serie de pasos, entre ellos; lavarse las manos con agua, aplicar abundante jabón líquido para eliminar agentes infecciosos, se procedió a frotar las manos una con la otra y en diferentes direcciones para alcanzar todas las partes de la mano, se enjuago y seco las manos con una toalla desechable. Una vez limpias las manos se utilizaron elementos de bioseguridad como; guantes, bata de laboratorio, tapabocas, gafas hospitalarias para uso personal, gorro quirúrgico, uniforme de la universidad.

Además de lo anterior se tenían todos los instrumentos de valoración listos tales como; espejo bucal, pinza algodонера, explorador número cinco, cucharilla y sonda periodontal, estos materiales permitieron examinar de mejor manera al paciente con LPH, encontrando alteraciones estomatológicas concomitantes. Posteriormente se hizo una valoración clínica a cargo de los investigadores.

Por otra parte, se realizó un estudio genético, donde se extrajo de cada paciente una muestra de líquido corporal en este caso saliva, para esto se tuvo en cuenta el protocolo de extracción: el uso del kit EZ-10SPIN COLUMN GENOMIC DNA-ANIMAL TISSUE el cual tenía los siguientes pasos:

1. Previo a coleccionar la saliva asegurar que la boca del individuo esté libre de comida u otras sustancias extrañas, para ello el individuo debe haberse cepillado previamente y no haber comido ni bebido en 30 minutos.
2. Llevar a cabo un enjuague con solución salina por 30 segundos
3. Tomar la muestra de saliva en un recipiente para toma de muestra de Orina
4. Transferir la saliva a un microtubo de 1.5 o 2.0 mL
5. Centrifugar el tubo con la saliva a 4000g por 90 segundos
6. Eliminar el sobrenadante y dejar el pellet (botón)
7. Agregar 500ul PBS al tubo
8. Resuspender el pellet (Vortex por 30 seg)
9. centrifugar por 5 minutos a 200g
10. Eliminar el sobrenadante
11. Repetir pasos 7 a 10
12. Adicionar 300ul de Buffer ACL al pellet
 - a. (Nota: poner el buffer ACL antes de usar en baño maría a 37oC para disolver el precipitado)

13. Adicionar 20ul de proteinasa K y llevar al vortex 30 seg
14. Incubar a 55 oC por 10 minutos
15. Poner a Temperatura ambiente y dejar enfriar
16. Vortexar por 20 segundos y centrifugar a 10.000g por 5 minutos
17. Tomar 200ul del sobrenadante y pasarlos a un tubo nuevo
18. Adicionar al tubo nuevo 200ul de solución AB
19. Mezclar por inversión y dejar 2 minutos.
20. Transferir toda la mezcla a la columna (la cual debe estar puesta en un tubo colector).
21. Centrifugar a 2000g por 2 minutos y descartar el líquido que queda en el tubo colector.
22. Adicionar 500ul de la solución de lavado ("Wash solution")
23. Centrifugar a 8000g por 1 minuto
24. Descartar el líquido que queda en el tubo colector
25. Repetir pasos 22 a 24
26. Centrifugar a 8000g por 1 minuto para remover los residuos de la solución de lavado
27. Transferir la columna a tubo nuevo de 2mL
28. Adicionar 50ul del Buffer de elución ("Elution Buffer") en la parte central de la membrana de la columna
29. Incubar a temperatura ambiente 3 minutos.
30. Centrifugar a 8000g por 2 minutos para que el ADN se separe de la columna
31. Almacenar a -20 oC

Después de seguir todos estos pasos, a través del termociclador se procedió a buscar la presencia de ADN en las muestras. Para esto se agregó 20 microlitos de cada muestra y se esperó un momento para que los datos aparecieran en la computadora. Después de esto se creó una base de datos con toda la información de cada paciente a través de códigos, evidenciando la cantidad ADN que se extrajo de cada procedimiento anteriormente realizado.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE

Se desarrolló la investigación desde el paradigma cuantitativo.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de alcance observacional – descriptivo, de corte transversal y diseño prospectivo.

5.2.1 Población y muestra. Censo poblacional de individuos con labio y paladar hendido reportados por el grupo de emprendimiento en atención a población con LPH perteneciente a la facultad de odontología de la universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto que corresponde a un total de 30 pacientes que han venido siendo atendidos en los últimos ocho años por mencionada universidad. Teniendo en cuenta lo anterior no se realizó ningún tipo cálculo de muestra ni muestreo.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de todas las edades y ambos géneros reportados por el censo de la Universidad Cooperativa de Colombia
- Pacientes con LPH no sindrómico.
- Pacientes de los departamentos de Nariño y Putumayo.
- Pacientes que participaron de forma voluntaria en la investigación, a través del consentimiento informado.

5.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con alteraciones mentales.

5.4 AVANCE DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN A NOVIEMBRE DEL 2022

Respecto al polimorfismo o alteraciones genéticas fue necesario utilizar técnicas que permitieran encontrar el gen implicado en dicha patología, hoy en día la PCR y el gel de agarosa, los cuales tuvieron una serie de pasos, en donde la primera técnica amplificó el ADN, y la segunda fue útil para el análisis de mutaciones genéticas, dependiendo de los resultados de PCR y electroforesis, se tuvo en cuenta la opinión de un equipo multidisciplinario con el fin de iniciar procedimientos avanzados y rutinarios que mejoren la calidad de vida de estos pacientes. Como investigadores si se encuentra resultados que muestren algún polimorfismo relacionado a un gen específico, este dato será de gran utilidad en la investigación y posterior tratamiento en los pacientes con LPH.

5.5 PLAN DE ANÁLISIS PROYECCIÓN

Se realizará un análisis descriptivo de los datos mediante la observación exploratoria de los datos. Se realizarán tablas de frecuencias absolutas y relativas y se verificara el comportamiento de los datos frente a la distribución de normalidad.

Las variables cualitativas se representarán mediante tablas y graficas de barras y sectores y las variables cuantitativas se representarán mediante medidas de tendencia central y dispersión se realizará prueba de independencia mediante el uso del chi cuadrado, estableciendo un valor de significancia estadística menor de $p < 0,05$.

5.6 CONTROL DE SESGOS

Respecto al control de sesgos de selección gracias a la participación de personal calificado en el tema, en este caso la valoración de una especialista en Odontopediatria y estudiantes de odontología de la Universidad Cooperativa, los pacientes que entraron a la investigación no tenían antecedentes médicos de importancia que indicaran la presencia de labio y paladar hendido asociado a un síndrome, por lo tanto, se considera que se realizó una valoración clínica y estomatológica completa.

Los sesgos de información se lograron contener al máximo a través de una buena calibración de operadores, en donde el personal de la clínica de odontología explico conceptos y características de los pacientes con paladar hendido, es mas ellos fueron los que examinaron a los pacientes, esto con el fin de evitar errores en la información obtenida.

A nivel molecular, la asesora científica explico cada protocolo a dos estudiantes del proyecto de investigación, por lo tanto, inicialmente se tomó la muestra de saliva de

estos para que consolidaran la información de manera correcta y de esta forma pudieran realizar los procedimientos de extracción de ADN de manera correcta en los pacientes.

5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es importante tener en cuenta que, para hacer un estudio o investigación en personas, la declaración de Helsinki es un elemento primordial para garantizar los derechos y el respeto del paciente que va a hacer parte de la investigación. Para iniciar este proceso es importante comprender que “El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad”. Como estudiantes de medicina se debe tener en cuenta que para las prácticas clínicas estarán supervisadas por un docente o medico encargado que tenga experiencias en los temas a tratar. Se deben tener en cuenta las normas, leyes, estatutos de Colombia, esto con el fin de evitar problemas legales y lo más importante velar por el bienestar del paciente.

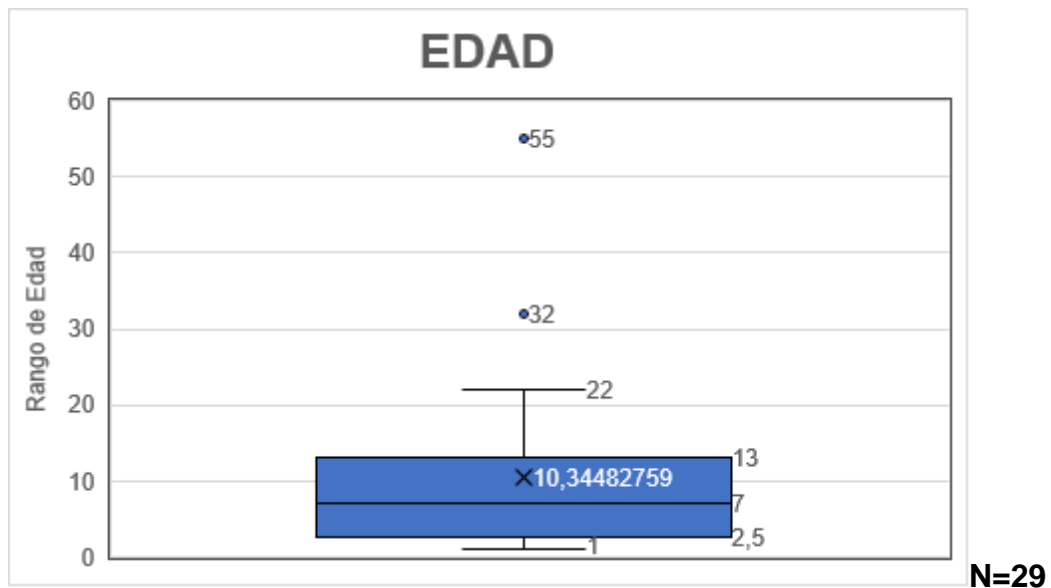
Se debe tener capacitación ética y médica para garantizar la seguridad del paciente y una buena obtención de resultados para la investigación. Al momento de reclutar a los pacientes se les dará una breve explicación sobre los beneficios de participar en la investigación y porque ellos deberían hacer parte de esta, explicándoles que no solo se aportara al conocimiento científico si no que los resultados obtenidos servirían como guía diagnostica para LPH, por ende, sería una razón muy justificable para hacer la investigación. Siempre se deber hacer una comparación entre los riesgos y beneficios, en el caso de la investigación un posible riesgo es una mala valoración médica, razón por la cual debemos saber muy bien los protocolos para minimizar riesgos y hacer una monitorización constante de los pacientes, instrumentos a utilizar, esterilización del lugar y una organización adecuada de los datos que se obtendrán de la investigación.

Los pacientes vulnerables como es el caso del LPH deben tener protección específica que pueda evitar daños a la integridad. En el caso de nuestra investigación se han tenido en cuenta referencias bibliográficas basada en evidencia científica que ha respaldado toda la investigación. El protocolo de investigación contará con la financiación, asesores científicos y metodológicos, la respectiva afiliación o permiso de las instituciones donde se llevará a cabo la investigación.

6. RESULTADOS

Para dar cumplimiento al objetivo 1: Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.

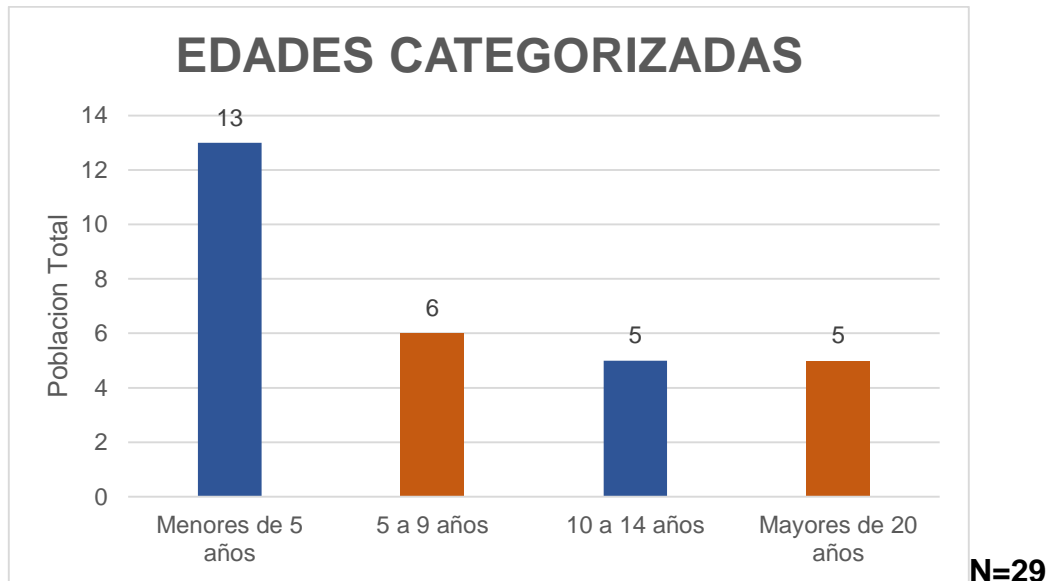
Grafica #1 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según edad.



Fuente: La presente investigación

Al revisar la gráfica de la edad, se puede analizar que la edad mínima es de 1 año y la edad máxima son 55 años, teniendo una mediana de 7 años, se puede ver que el rango de edades que más participaron en esta investigación se encuentra entre 1 y 22 años, encontrándose aquí la mayoría de los pacientes, solo 3 pacientes están fuera de este rango, los cuales tienen edades de 32, 33 y 55 años. La edad media en este grupo de población se encontró en 10.

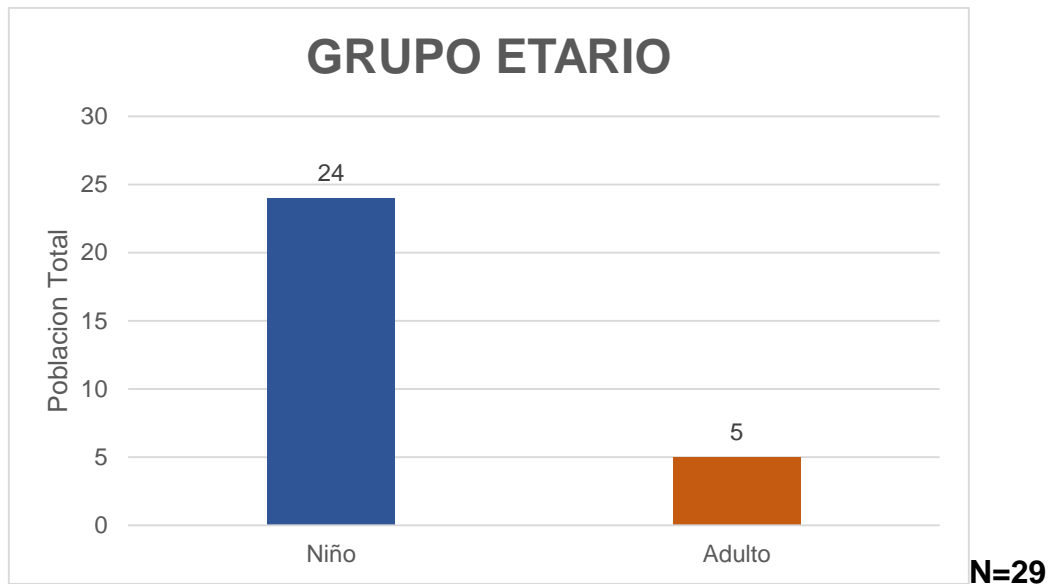
Grafica #2 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según edades categorizadas.



Fuente: La presente investigación

Al revisar las edades se puede notar que la mayoría de los pacientes que asistió a la clínica odontológica por LPH no sindrómico y los cuales fueron objeto de estudio para la presente investigación fue de 44.8% siendo estos menores de 5 años, seguido de un 20.68% que se encontraban en edades entre 5 a 9 años, mientras que el 17.24% tienen entre 10 a 14 años, con el mismo porcentaje (17.24%) se encontró pacientes mayores de 20 años.

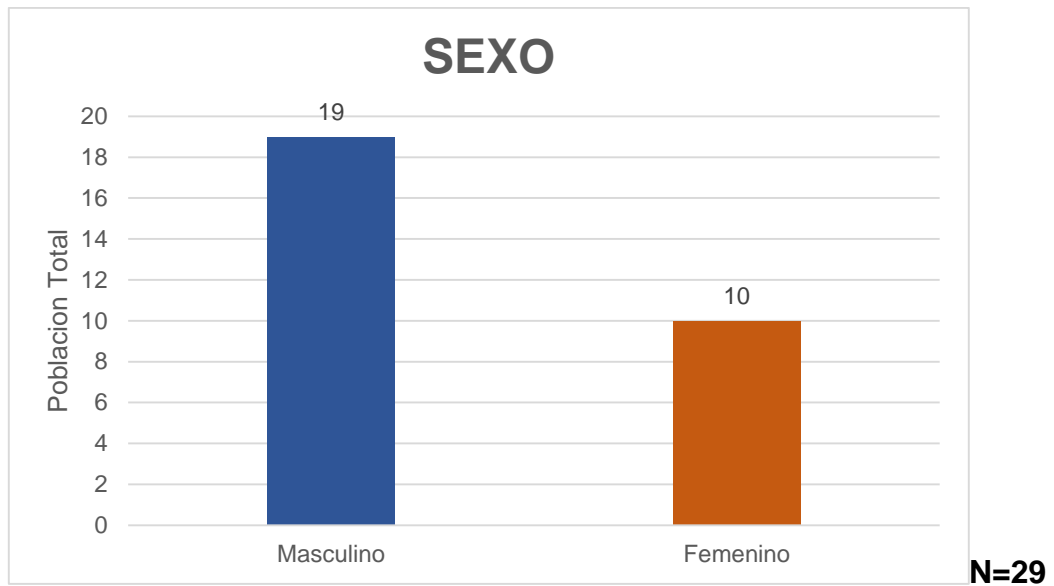
Grafica #3 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según grupo etario.



Fuente: La presente investigación

En la revisión del grupo etario, se evidencio que 24 pacientes que participaron de la investigación fueron niños, representando un 82.75%, pudo verse reflejada en la gráfica de edad donde 24 pacientes eran menores de 14 años. Mientras que el 17:25% son adultos, como también de lo demuestra en la anterior grafica de edad donde solo 5 son mayores de 20 años.

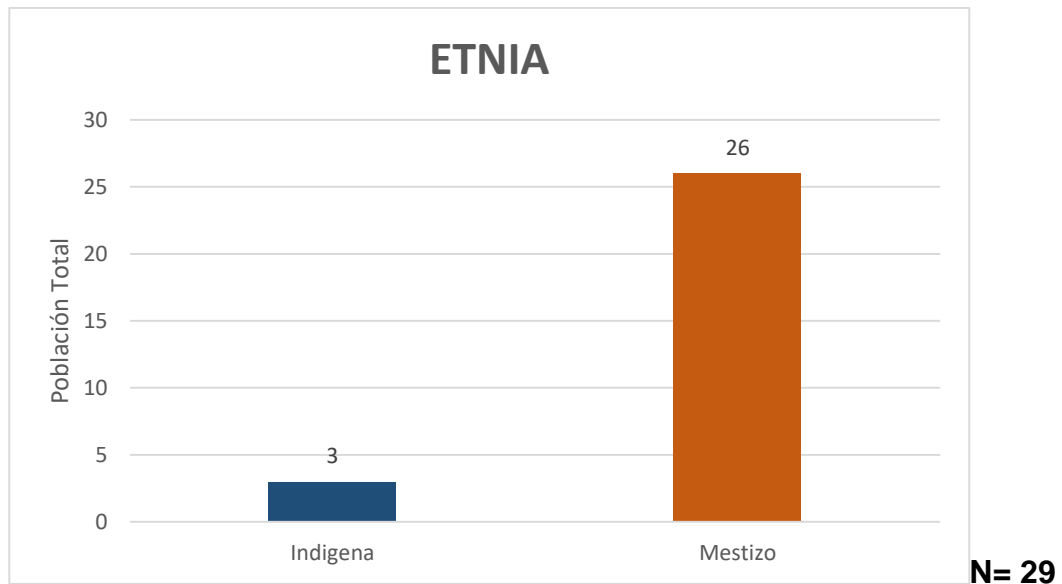
Grafica #4 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según sexo.



Fuente: La presente investigación

Al revisar el sexo se pudo observar que el LPH no sindrómico se ve más reflejado en hombres que en mujeres. El género masculino representa el 65.5% de la población total, seguido por el género femenino que cuenta con el 34.5%. Generando casi una relación 2:1 entre ambos tipos de género.

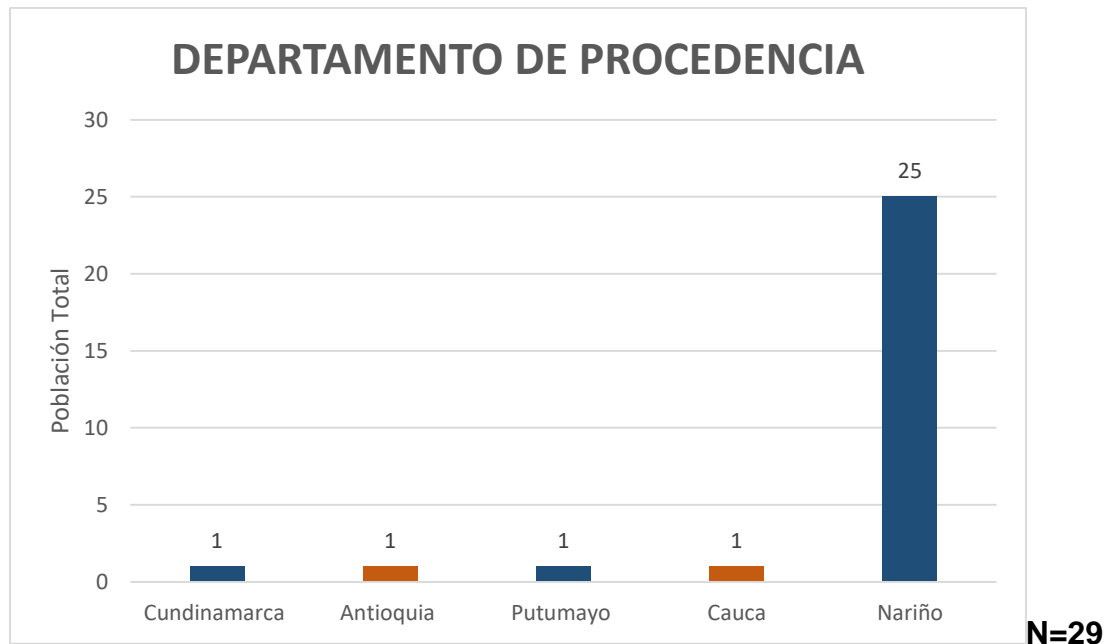
Grafica #5 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según etnia



Fuente: La presente investigación

En la revisión de la etnia se encontró que 26 de los 29 pacientes son mestizos, esto corresponde a un 90% mientras que tres de ellos son indígenas correspondiendo al 10% del total, no se encontró grupos afros ya que la mayoría de los pacientes eran provenientes de la ciudad de pasto y sus alrededores.

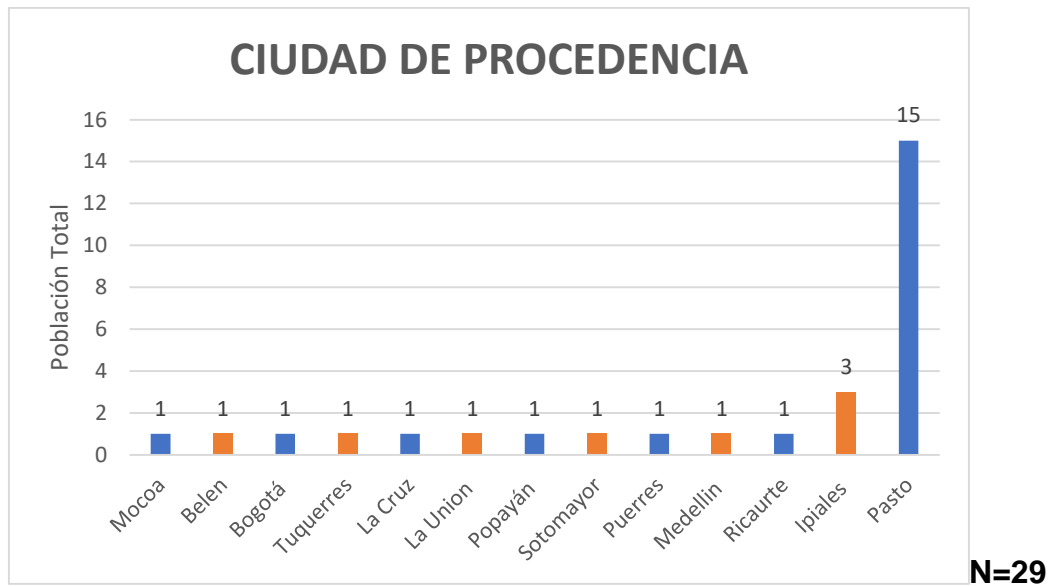
Grafica #6 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según departamento de procedencia.



Fuente: La presente investigación

Al realizar la revisión del departamento de procedencia, se pudo observar que el 86% de los pacientes en estudio, nacieron en el departamento de Nariño, seguido por Antioquia, Cauca, Nariño y Cundinamarca, con el 3,4% cada uno. Hay que tener en cuenta que se toman pacientes del centro y norte el país, ya que, en el momento de la investigación, vivían en municipios del suroccidente colombiano.

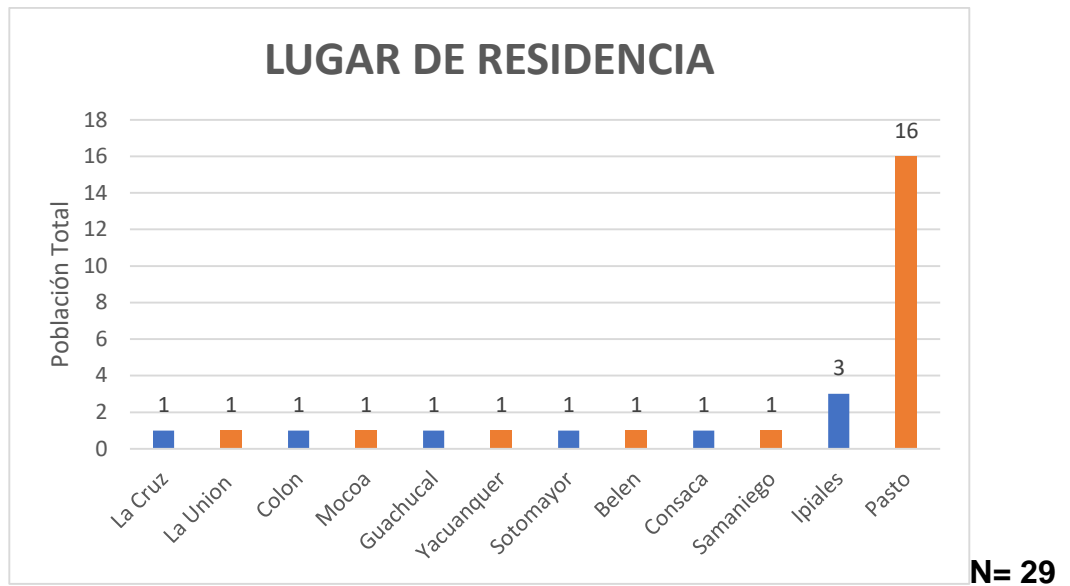
Grafica #7 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según ciudad de procedencia.



Fuente: La presente investigación

En la revisión del lugar de procedencia se encontró que la mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Pasto con un porcentaje que corresponde a un 52%, seguido de un 10% de la ciudad de Ipiales. Por otro lado, Tuquerres, Sotomayor, Ricaurte, Puerres, Popayán, Mocoa, Medellín, La Unión, La Cruz, Bogotá y Belén, cada uno cuenta con un paciente correspondiendo a un 3,4%.

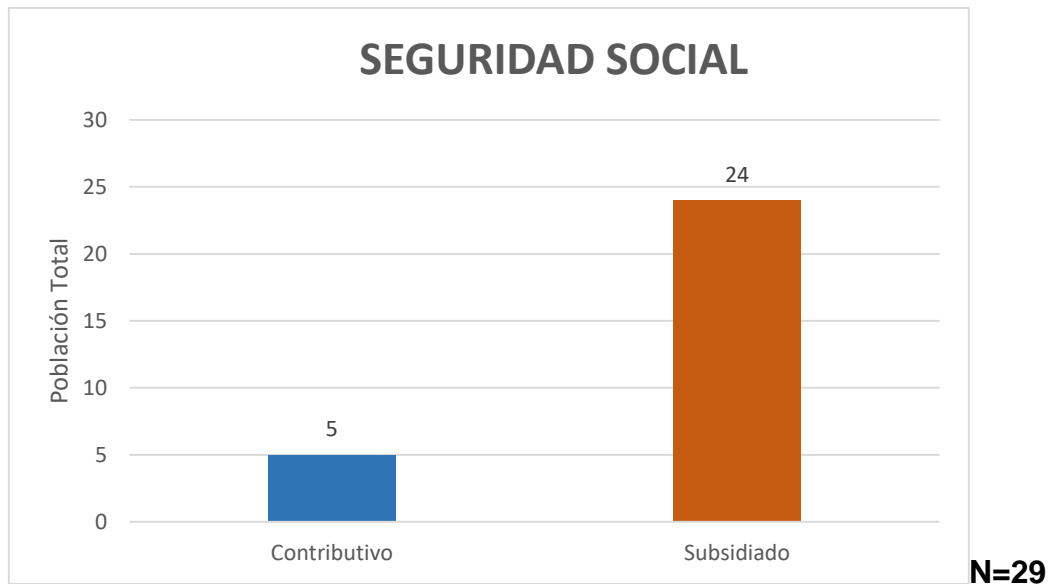
Grafica #8 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según lugar de residencia.



Fuente: La presente investigación

En la revisión del lugar de residencia se puede observar que el 55% de los pacientes viven en la ciudad de Pasto, mientras que el 10% son de la ciudad de Ipiales, mientras que los demás municipios entre los que se encuentran Sotomayor, La Unión, Yacuanquer, Samaniego, Mocoa, La Cruz, Guachucal, Consaca, Colon y Belén, cada uno tiene un 3% del total de los pacientes.

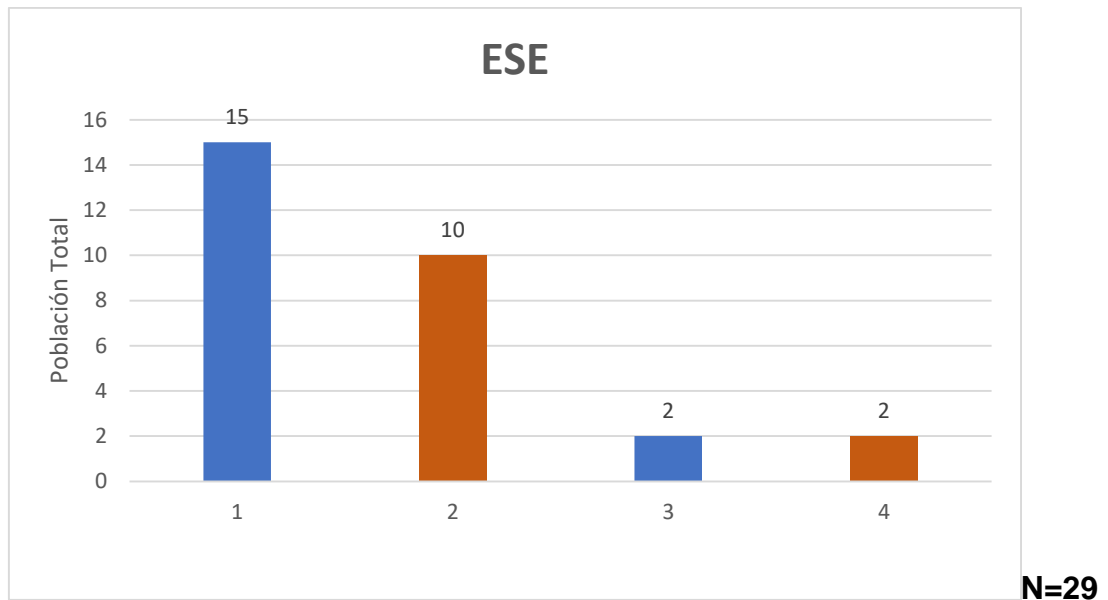
Grafica #9 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según seguridad social.



Fuente: La presente investigación

Al realizar la revisión de la seguridad social de nuestros pacientes se pudo observar que el 83% ellos pertenecen a un régimen subsidiado, esto puede ser debido a que casi el mismo porcentaje de pacientes son de estratos muy bajos. Mientras que el otro 17% pertenecen al régimen contributivo.

Grafica #10 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según estrato socioeconómico

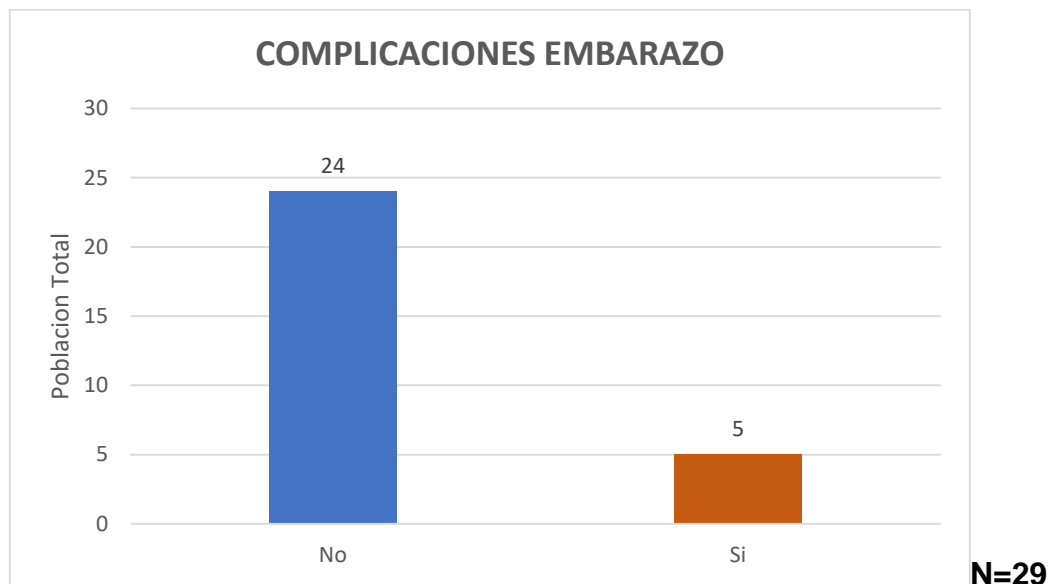


Fuente: La presente investigación

En la revisión del estrato socioeconómico se encontró que el 52% de población estudio son de estrato 1, mientras que el 34% son de estrato 2, observando con ello que la mayoría de nuestros pacientes pertenecen a un nivel socio económico muy bajo, por lo que, sus recursos pueden ser muy limitados. Otro 7% pertenecen a estrato 3, al igual que el otro 7% restante que se encuentran en un estrato 4, influyendo así a que 4 personas de los 29 pacientes en total corresponden a un nivel socioeconómico medio. No se encontraron pacientes de estratos 5 y 6.

Para dar cumplimiento al objetivo # 2: Identificar antecedentes gestacionales y condiciones antropométricas de la población con LPH a estudio se presentan las siguientes graficas:

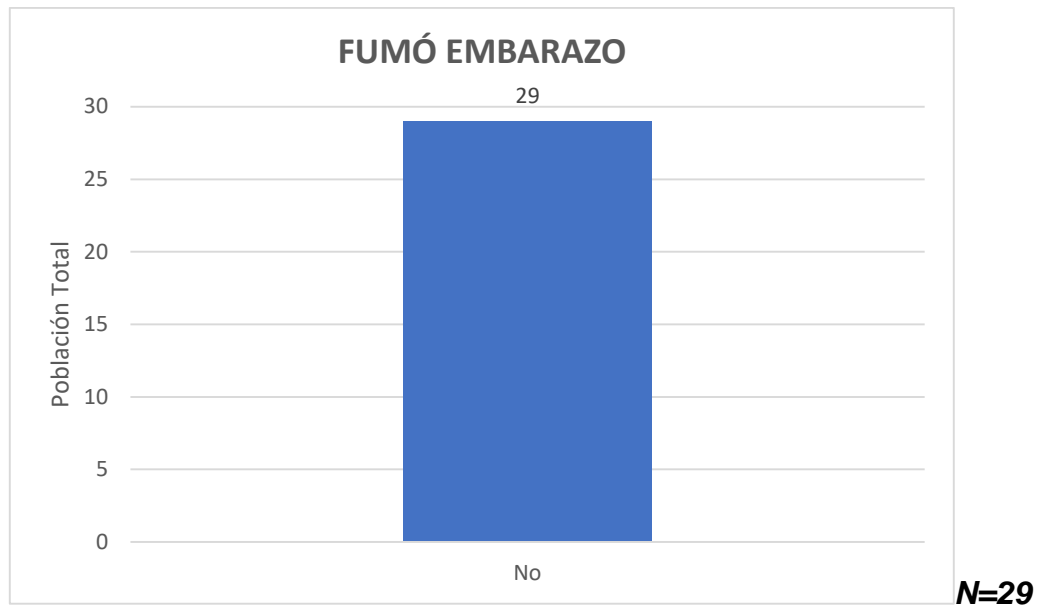
Grafica #11 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según complicaciones durante el embarazo.



Fuente: La presente investigación

En la revisión de complicaciones durante el embarazo, se puede ver que el 83% de las madres de los pacientes estudiados no tuvieron complicaciones durante el embarazo, mientras que el 17% de la población total refieren alguna complicación durante su embarazo.

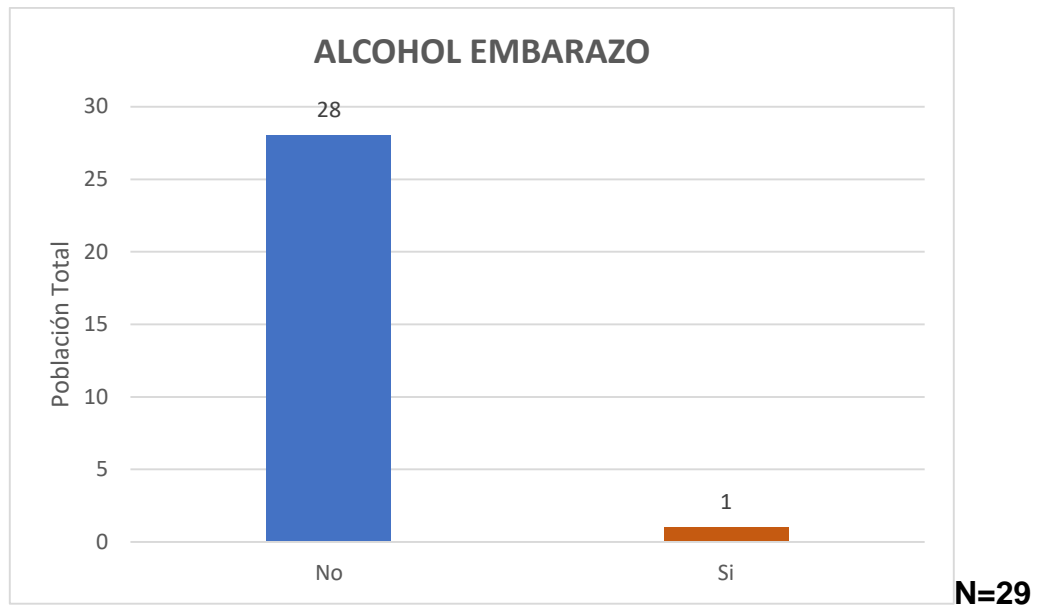
Grafica #12 Distribución de la población con LPH no sindrómico en el municipio de Pasto 2021-2022, según complicaciones durante el embarazo.



Fuente: La presente investigación

En la revisión de las variables clínicas, la totalidad de pacientes no tenía antecedentes perinatales de consumo de tabaco en el embarazo, por lo tanto, el 100% de la población de estudio no tiene este factor de riesgo etiológico del LPH.

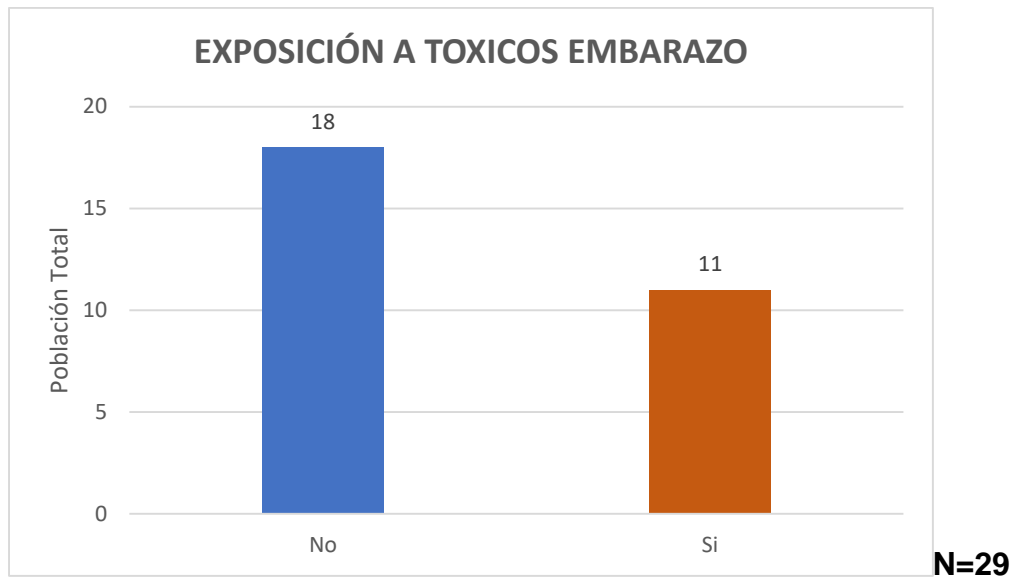
Grafica #13 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según alcohol embarazo.



Fuente: La presente investigación

Al revisar esta variable, dentro de los antecedentes clínicos, encontramos que el consumo de alcohol en la población de estudio el 97% no tiene antecedente perinatal de consumo de alcohol y solo el 3,4% tiene antecedente de consumo de alcohol como factor de riesgo para LPH.

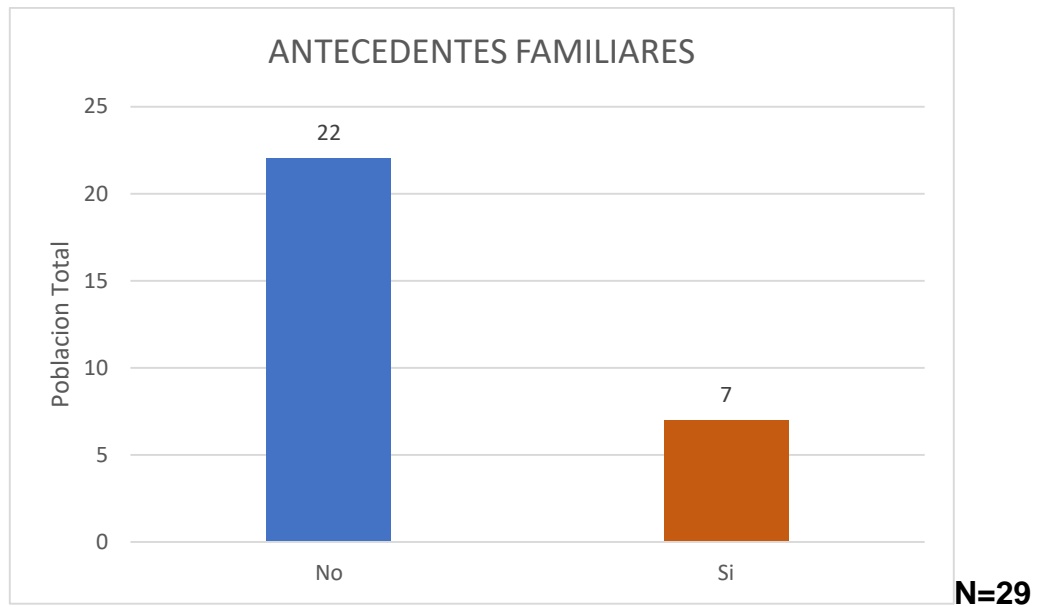
Grafica #14 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según exposición a tóxicos durante el embarazo.



Fuente: La presente investigación.

Al revisar esta variable, los resultados encontrados en el estudio informan que el 62% de los pacientes no tiene ningún antecedente de consumo de algún toxico en el embarazo y el 38 % correspondiente a 11 pacientes tiene antecedentes de consumo de tóxicos, un factor de riesgo para LPH.

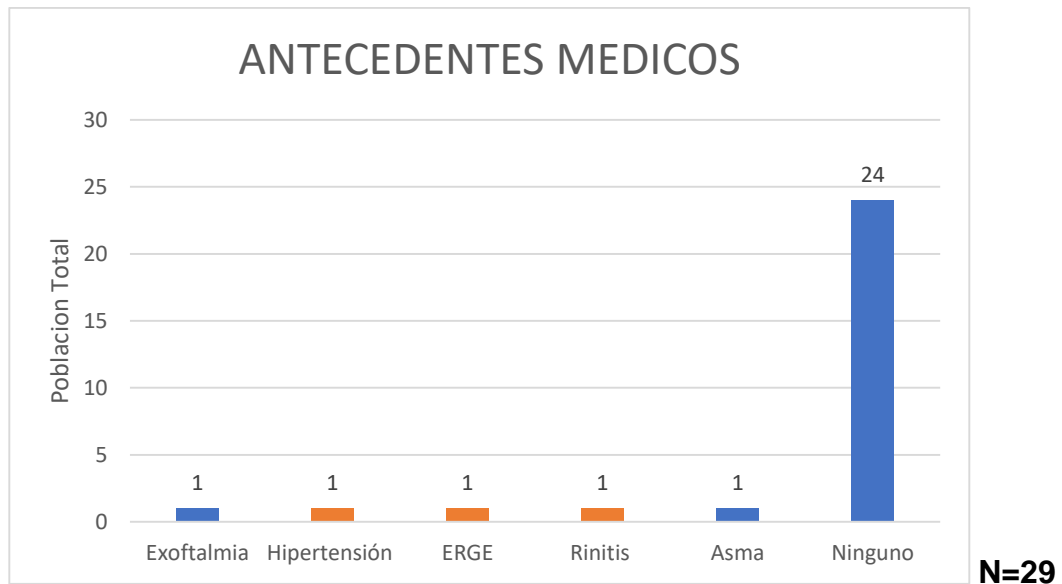
Grafica #15 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes familiares.



Fuente: La presente investigación.

Al revisar los datos, el 75% de los pacientes no tiene antecedentes familiares de LPH, el resto que corresponde al 24 % presentan antecedentes familiares, lo que nos indica que el factor genético en menor medida dentro de nuestro estudio, si cumple un papel importante dentro de la etiología de LPH no sindrómico.

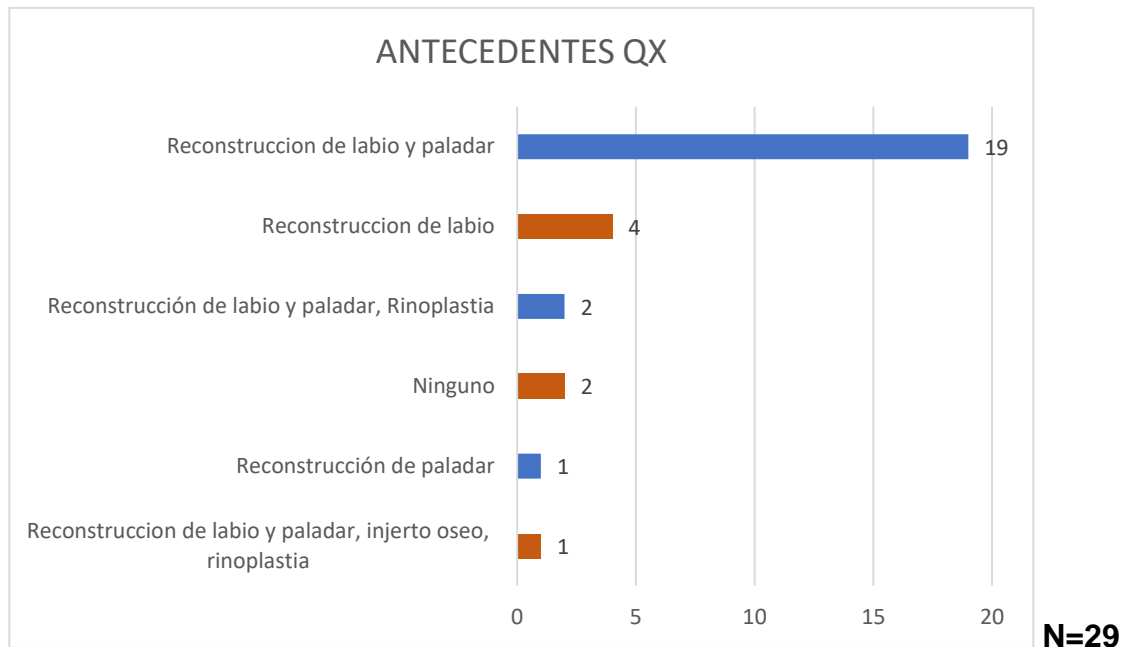
Grafica #16 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes médicos.



Fuente: La presente investigación.

Al revisar esta variable, se puede evidenciar que el 82% no tenían antecedentes médicos de importancia, en este caso algunos pacientes de la población pediátrica que valoramos, el resto de los pacientes en donde incluimos población adulta se puede evidenciar que; 3,4 % ERGE, 3,4% exoftalmia, 3,4 hipertensión, 3,4% rinitis, 3,4% presento asma. En base a estos datos se descarta que la causa de LPH se de tipo sindrómico.

Grafica #17 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según antecedentes quirúrgicos.

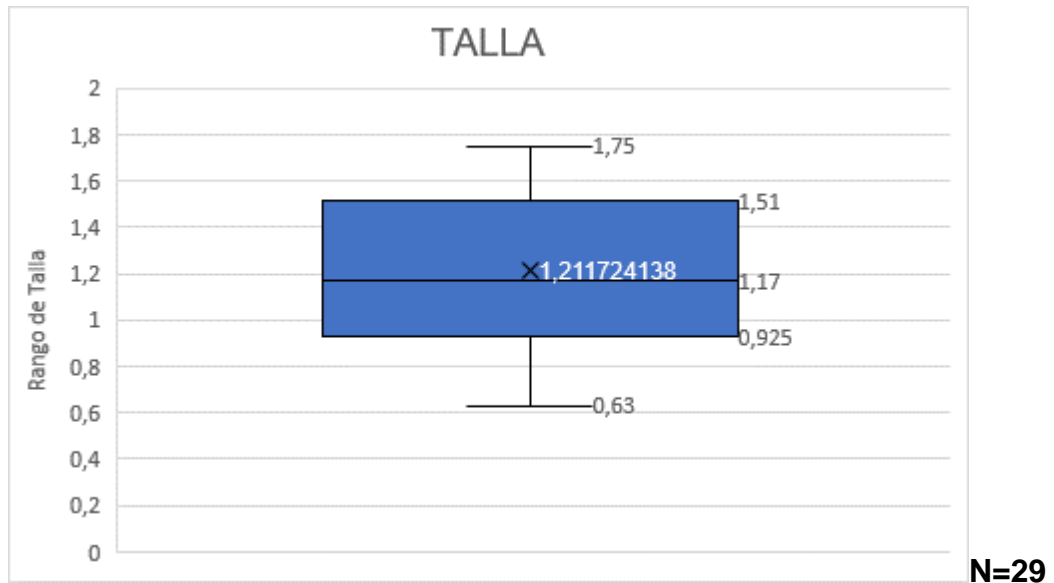


Fuente: La presente investigación.

Al revisar los antecedentes quirúrgicos se evidencia que el 62% de los pacientes se realizó cirugía de reconstrucción de labio y paladar, 13% solo tuvo reconstrucción de labio, el 6% no tenía ningún procedimiento quirúrgico, 6% se realizó rinoplastia + reconstrucción de labio y paladar, 3,4% tuvo reconstrucción de labio y paladar, 3,4 % además de la reconstrucción de labio y paladar tuvo cirugía de injerto óseo y rinoplastia.

En base en estos resultados podemos observar la gravedad del compromiso de labio y paladar hendido ya que la mayoría de los pacientes se sometió a cirugía de reconstrucción, lo que nos indica que esta patología afecta la calidad de vida de los pacientes.

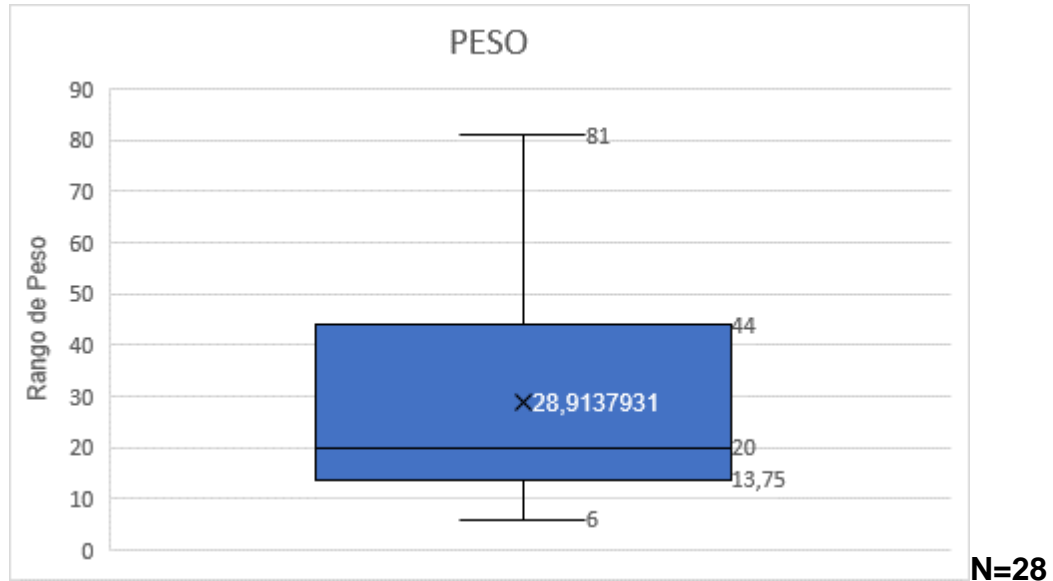
Grafica #18 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según talla.



Fuente: La presente investigación

Al revisar la gráfica de Talla, se puede analizar que la Talla mínima es de 0,63 metros y la Talla máxima son 1,75 metros, teniendo una mediana de 1,17 metros, se observa que el rango de Tallas las cuales más participaron en esta investigación se encuentra entre 0,63 y 1,75 metros, encontrándose aquí la totalidad de nuestros pacientes. La median en este grupo de población corresponde a 1,21 metros.

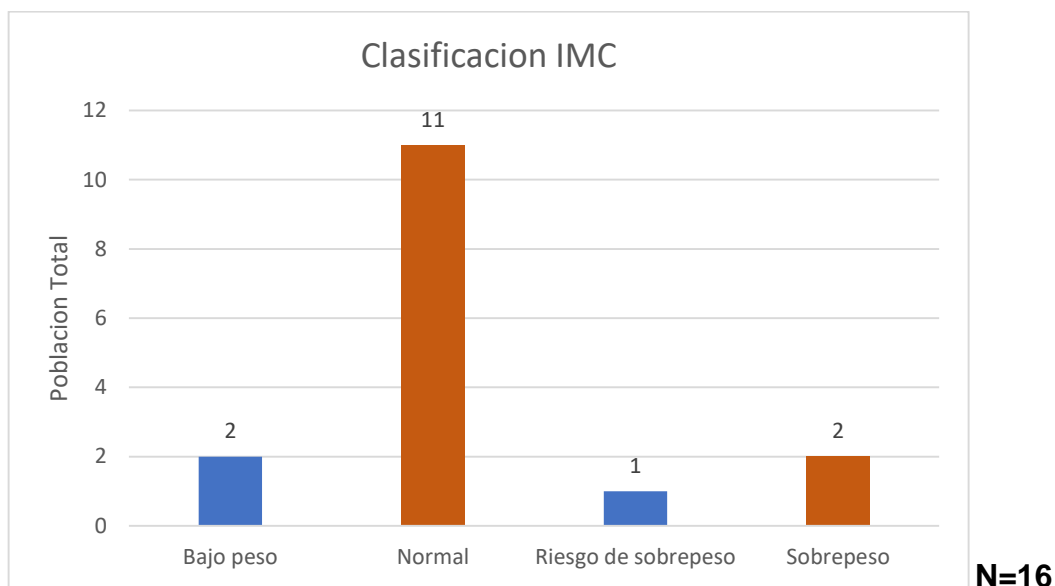
Grafica #19: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según Peso.



Fuente= La presente investigación

Al analizar la gráfica #19 de Peso, se puede observar que el Peso mínimo es de 6 kilogramos y el máximo de 81 kilogramos, teniendo una mediana de 20 kilogramos de peso, una mediana de 28 kilogramos, teniendo en cuenta lo anterior se puede ver que el rango de pesos se encuentra entre 6 y 81 kilogramos que corresponde a 75 kilos teniendo en cuenta el primer cuartil que corresponde a 44 kilogramos y el tercer cuartil a 13,75 kilogramos. Teniendo en cuenta lo anterior gran parte de los pesos de los participaron en la investigación se encuentran por debajo de los 44 kilogramos.

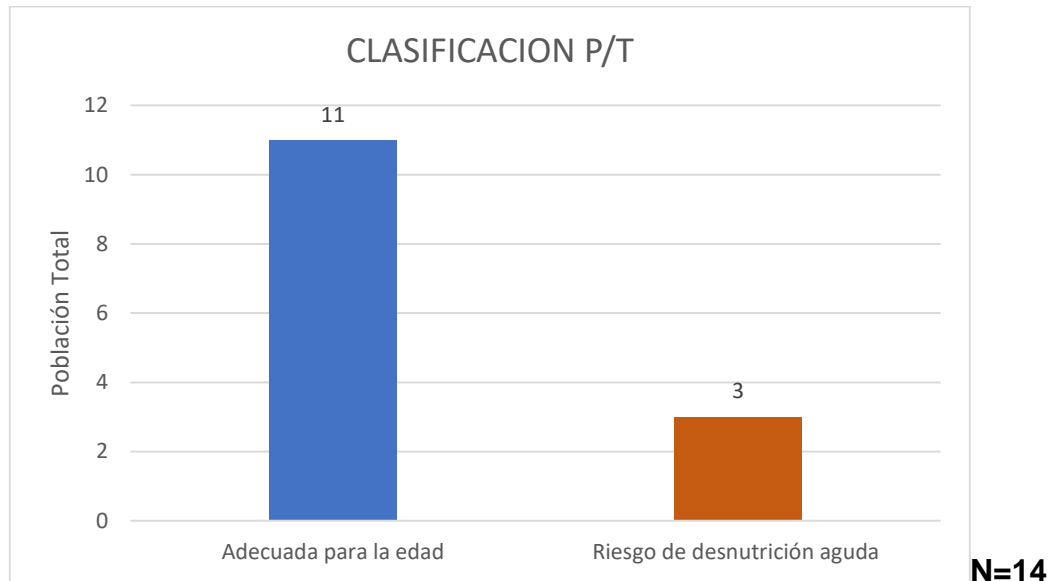
Grafica #20 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según índice de masa corporal.



Fuente: Presente investigación

La grafica #20 representa la totalidad de individuos mayores de 5 años que corresponde a 14 pacientes a los cuales aplica la Clasificación de IMC, donde evidencia que el 69% de los pacientes cuentan con un IMC normal, por otro lado, el 12% de los pacientes mayores de 5 años se encuentran en bajo peso, otro 13% se encuentra en sobrepeso, y el 6% en riesgo de sobrepeso teniendo en cuenta las distintas clasificaciones para IMC tanto adultos como niños mayores de 5 años.

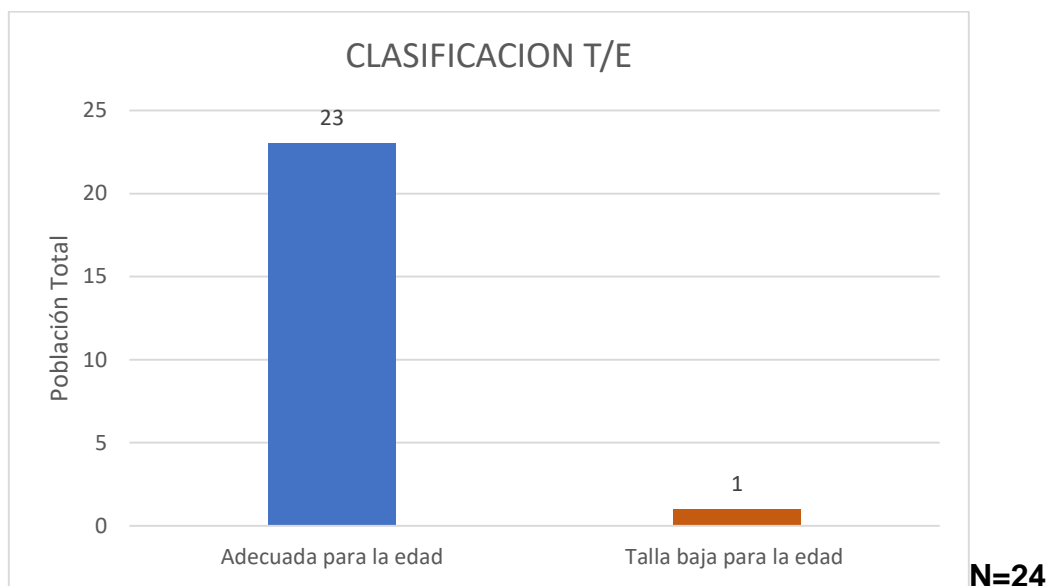
Gráfico #21 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación de peso para la talla.



Fuente: Presente investigación

La grafica #21 representa la totalidad de individuos menores de 5 años que corresponde a 14 pacientes a los cuales aplica la Clasificación Peso para la Talla, donde muestra que el 78% de los pacientes cuentan con una adecuada nutrición, por otro lado, el 22% de los pacientes menores de 5 años se encuentran en riesgo de desnutrición.

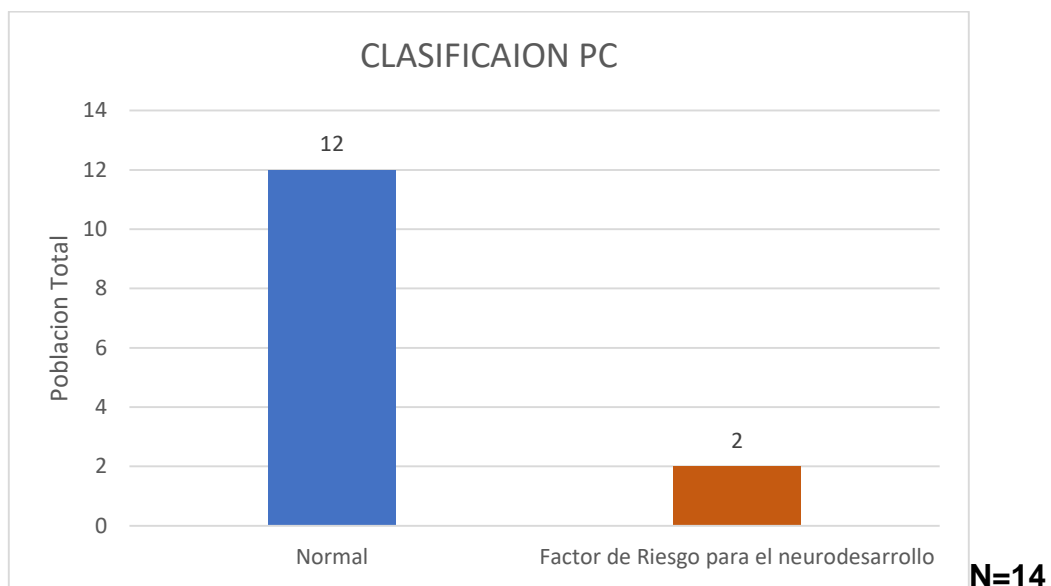
Gráfico #22 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido según clasificación de talla para la edad.



Fuente: La presente investigación

La grafica #22 representa la totalidad de individuos menores de 17 años que corresponde a 24 pacientes a los cuales aplica la Clasificación Talla para la edad, desde los 0 hasta los 17 años, donde muestra que el 95% de los pacientes cuentan con una Talla adecuada para la edad, por el contrario, solo el 5% de los pacientes menores de 17 años se encuentran en Talla baja para la Edad.

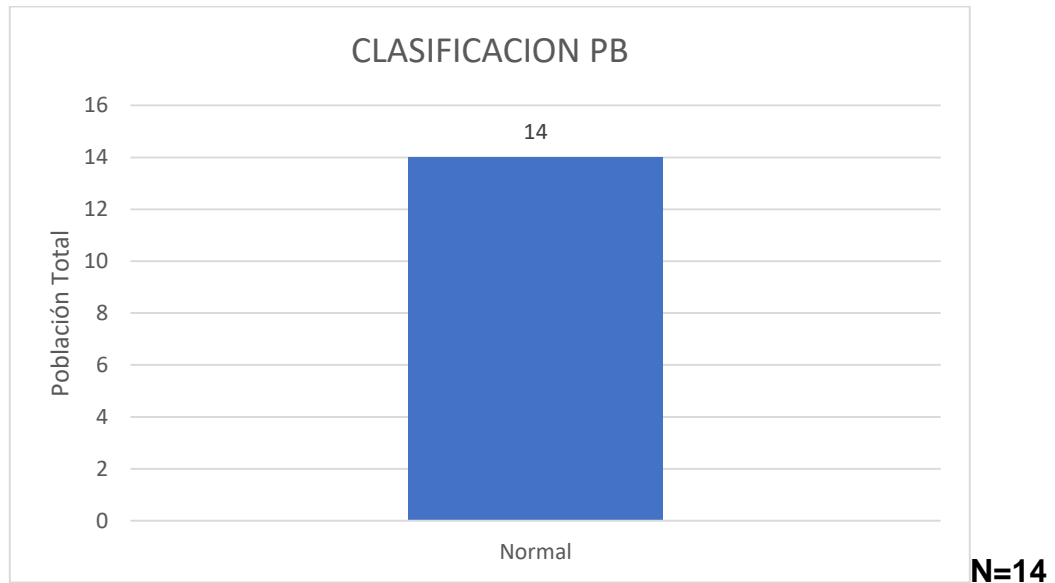
Gráfico #23 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación de Perímetro craneoencefálico.



Fuente= La presente investigación

La grafica #23 representa la totalidad de individuos menores de 5 años que corresponde a 14 pacientes a los cuales aplica la Clasificación Talla para la edad, donde muestra que el 86% de los pacientes cuentan con un Perímetro craneoencefálico Normal, por otro lado, solo el 14% de los pacientes menores de 5 años tiene un factor de riesgo para el neurodesarrollo.

Gráfico #24 Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según clasificación perímetro braquial.

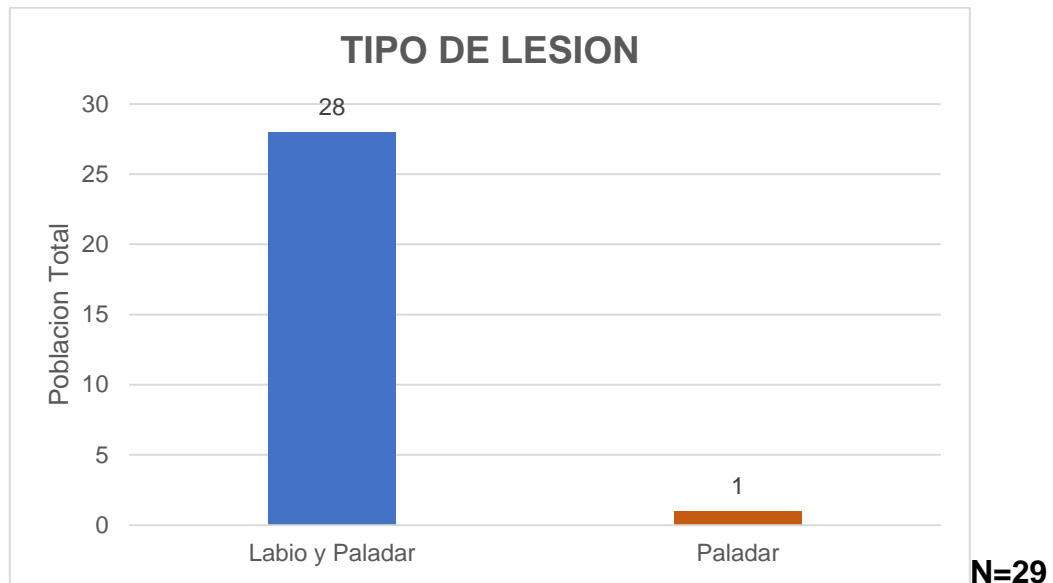


Fuente= La presente investigación

La grafica #24 representa la totalidad de individuos menores de 5 años que corresponde a 14 pacientes a los cuales aplica la Clasificación de perímetro braquial, desde los 6 meses hasta los 5 años, donde muestra que el 100% de los pacientes cuentan con un perímetro braquial correcto ya que se encuentran por encima de 11,5 centímetros de perímetro braquial.

Para dar cumplimiento al objetivo 3: Determinar el estado estomatológico de labio y paladar hendido de la población a estudio.

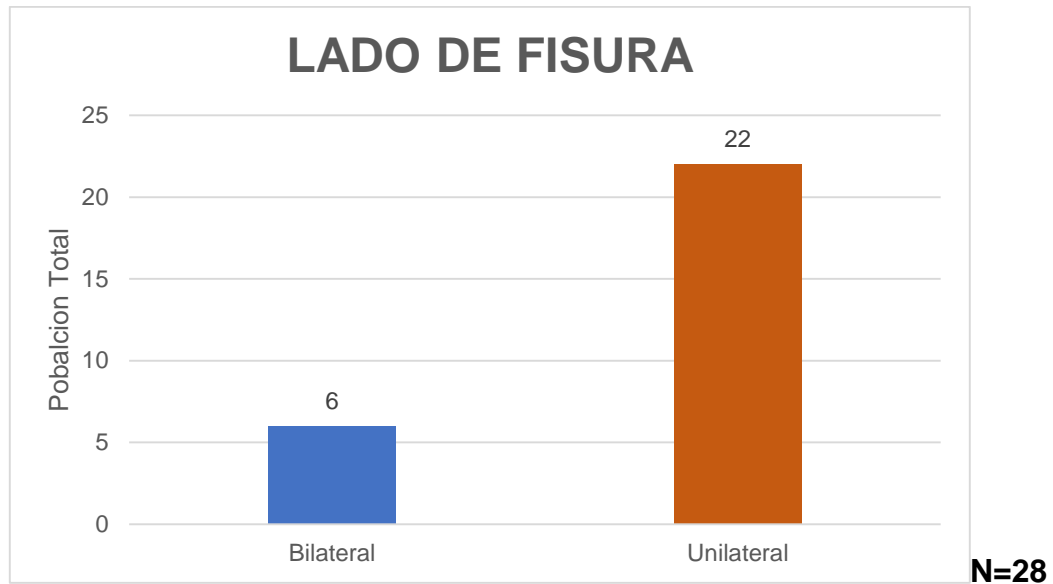
Grafica #25: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según tipo de lesión.



Fuente: La presente investigación.

En la revisión del tipo de lesión se puede determinar que el 96.55% de las lesiones son de labio y paladar representado por 28 de los 29 pacientes que participaron en la investigación, mientras que solo 1 de ellos solo tuvo lesión en el paladar, correspondiendo al 3,45% del porcentaje total de pacientes.

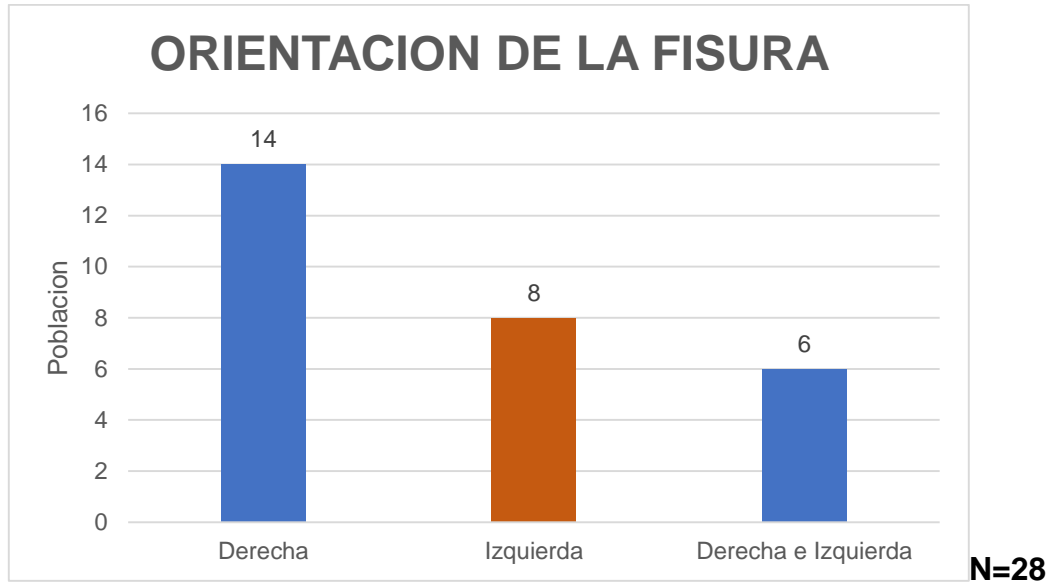
Grafica #26: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según lado fisurado.



Fuente: La presente investigación.

Al revisar el lado de fisura, se tuvo que partir de los resultados de tipo de lesión, ya que tenía que ser lesión de labio y paladar para generar una lateralidad. Partiendo de esto se puede analizar que la mayoría de las lesiones son unilaterales con un porcentaje del 78.56%, seguido de las fisuras bilaterales que cuentan con un 21.42%.

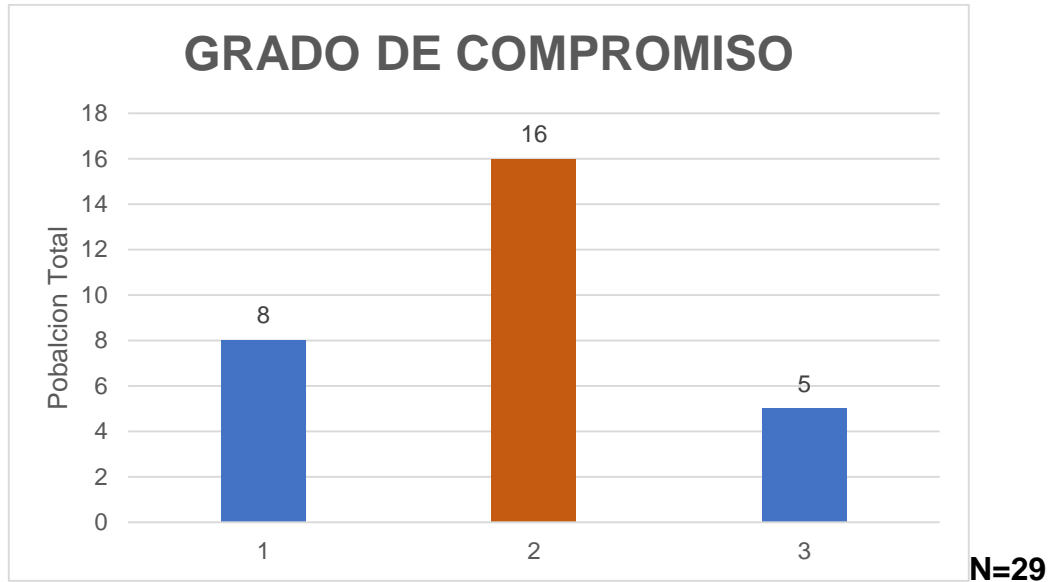
Grafica #27: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según orientación de la fisura.



Fuente: La presente investigación.

En la revisión de la orientación de la fisura, al igual que en la gráfica del lado de la fisura, debemos basarnos en los datos obtenidos de dicha gráfica, contando si es bilateral, unilateral o ambas. Con ello se observó que en la orientación el lado derecho es el que más predomina, siendo la mitad (50%) de los 28 pacientes que tiene lesión en lengua y paladar. Seguido del 28.57% que tienen la lesión hacia el lado izquierdo, demostrando así que hay más predominio de lesiones unilaterales. Mientras que el 21.43% restante tienen lesión bilateral tanto izquierda como derecha.

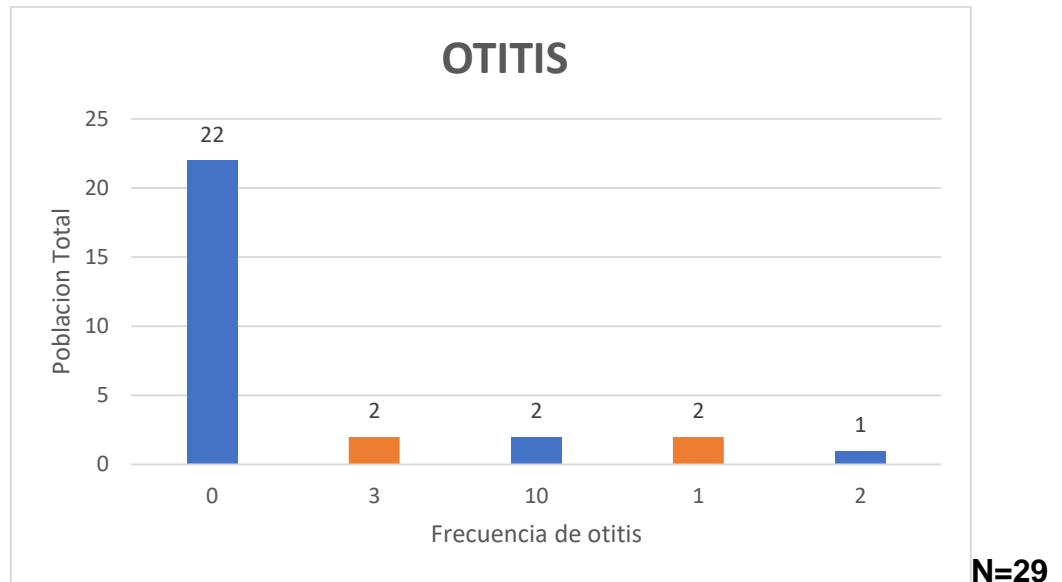
Grafica #28: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según grado de compromiso.



Fuente: La presente investigación.

Al revisar el grado de compromiso, se puede evidenciar que el grado 2, el cual cuenta con 16 participantes correspondiendo 55.17% del total de la población estudio esto quiere decir que la mayoría son lesiones de tipo intermedio, seguida por el grado 1 con un 27.59% que se podría considerar leve y por ultimo esta la grado 3 que tiene un porcentaje del 17.24%.

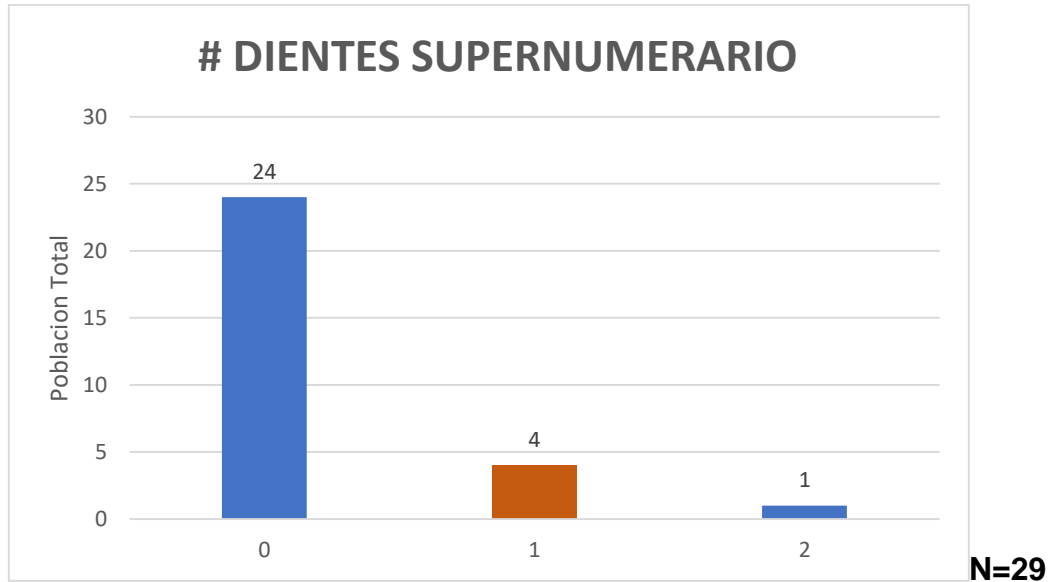
Grafica #29: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según otitis.



Fuente: La presente investigación

En la revisión de otitis se observó que 22 pacientes de los 29 (75.8%) no presento síntomas de otitis en un año, mientras que 2 pacientes refirieron tener 10 veces (6.89%), 2 pacientes comentaron haber tenido 3 veces síntomas de otitis (6.89%) y otros 2 pacientes refieren haber presentado otitis 1 vez al año (6.89%). Mientras que solo 1 de ellos manifestó síntomas de otitis dos veces al año (3.44%).

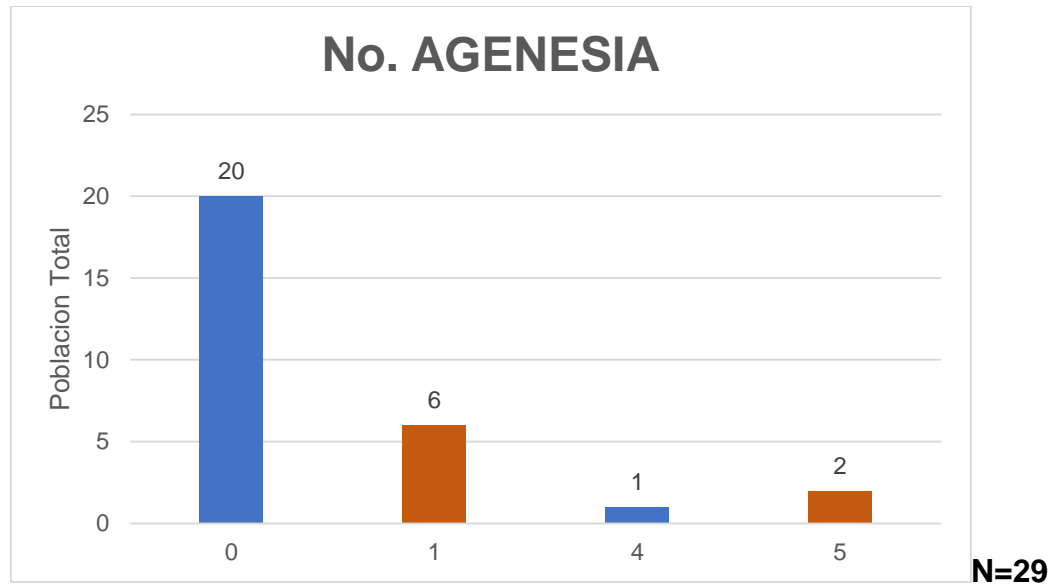
Grafica #30: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según número de dientes supernumerario.



Fuente: La presente investigación

Al revisar el número de diente supernumerario, se puede determinar que gran parte de los pacientes que fueron evaluados por parte de los estudiantes de odontología de la UCC los cuales corresponden al 82.76% no presentaron dientes supernumerarios, mientras que el 13.8% de las personas estudiadas solo presentaron 1 diente supernumerario, seguido de 1 solo paciente el cual corresponde a un 3.44% comento y se le observo 2 dientes supernumerarios.

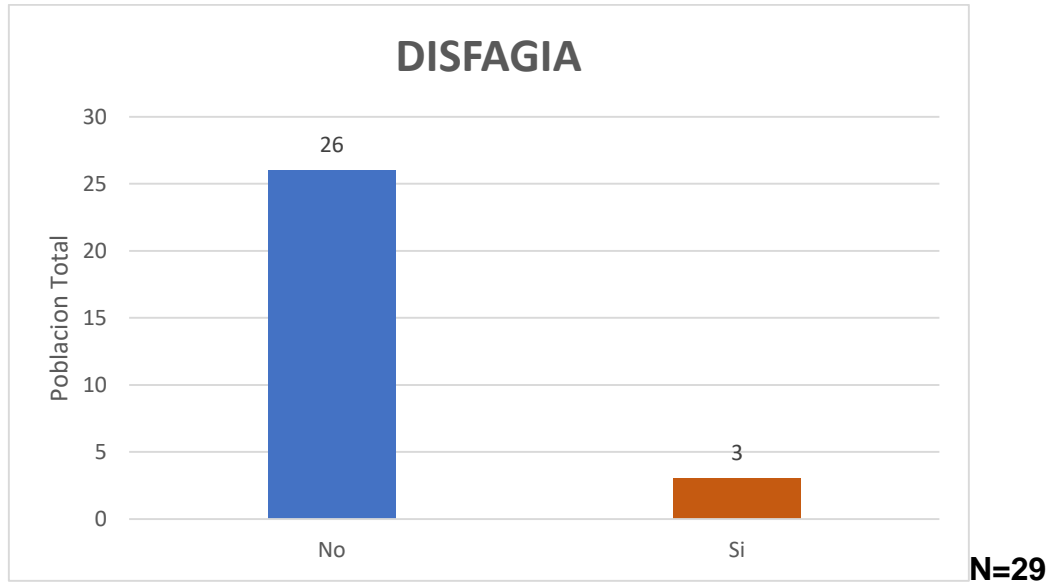
Grafica #31: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según número de agenesia.



Fuente: La presente investigación

En la revisión del número de agenesias valoradas e identificadas por el grupo interdisciplinario de odontopediatría de la UCC, se puede observar que 20 pacientes (69%) no tenían características dentarias de agenesia, seguido 6 pacientes (21%) que se les evidencio 1 agenesia dentaria, mientras que a 2 personas (7%) del estudio se le evidencio 5 agencias dentarias, y solo uno de los pacientes (3%) se identificó 5 agenesias dentarias.

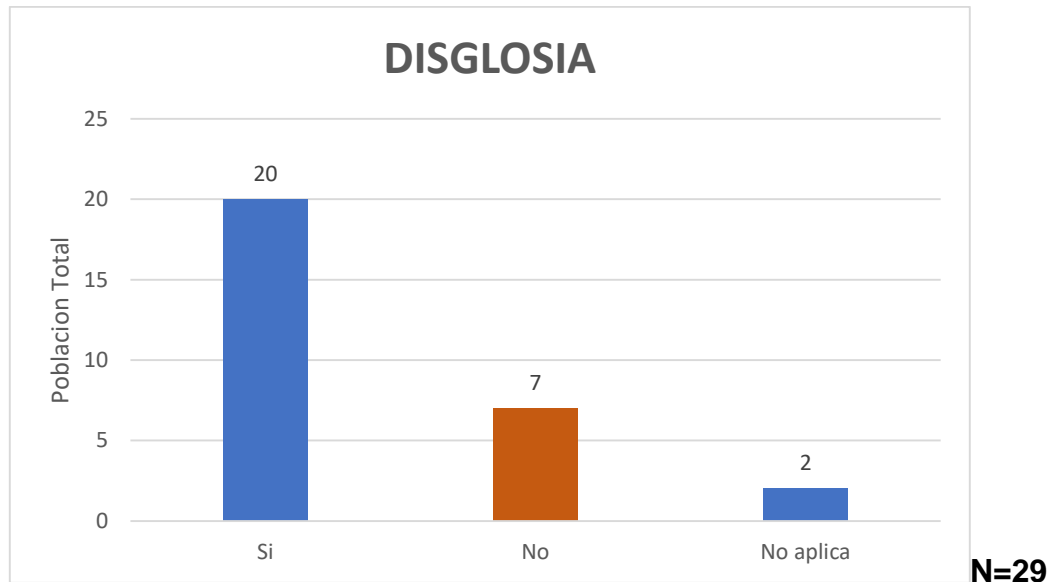
Grafica #32: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según disfagia.



Fuente: La presente investigación

Al revisar la gráfica #32 de disfagia, se puede observar que el 90% de los pacientes no presentaron disfagia a lo largo de su vida, mientras que el 10% de la población total manifestó si haber tenido alguna vez un compromiso en su mecánica de deglución.

Grafica #33: Distribución de la población de individuos con labio y paladar hendido, según disglosia.



Fuente: La presente investigación

En la revisión de la gráfica #33 de disglosia, se puede ver que el 69% que hace referencia a 20 de los 29 pacientes en total, si han presentado disglosia en algún momento de su vida, mientras que el 24% que corresponde a 7 personas no han presentado signos de disglosia, por otro lado 2 pacientes no aplican para este tipo de variable, debido a su edad y pobre desarrollo del lenguaje, correspondiendo al 7% del total de la población estudio.

7. DISCUSION

Los resultados de esta investigación llevados a cabo en la universidad cooperativa de Colombia sede pasto, en la clínica de odontología, se llevó a cabo la valoración médica y odontología de pacientes pediátricos y adultos con labio y paladar hendido no sindrómico. dentro de esta investigación se tuvieron en cuenta aspectos sociodemográficos, clínicos, estomatológicos y genéticos, durante el periodo comprendido entre 2021 a 2022.

Respecto a otras investigaciones relacionadas con LPH no sindrómico se evidencio ciertas similitudes y diferencias; en relación con la edad y al grupo etario se refleja una media de 82.72% siendo estos menores de 14 años presentando similitud con el estudio de salud bucal ENSAB realizado entre los años 2013 y 2014 en el cual se observa que los pacientes con mayores valores de este tipo de malformación están en los grupos entre 1 y los 18 años. Por otra parte, encontramos ciertas diferencias con el mismo estudio de salud bucal ENSAB en el cual exponen que referente al sexo se destaca el sexo femenino contrario a los resultados de nuestra investigación en donde destaca el sexo masculino siendo el 65.5% de nuestra población total.

Con relación al grupo étnico nuestra investigación encontró que la etnia con mayor cantidad de casos reportados fue la mestiza con un 90%, seguido de los indígenas con un 10% , datos que guardan cierta similitud con otro estudio realizado por Valdes M en el hospital pediátrico de centro habana en el año 2008-2015 donde se encontró que los pacientes con piel blanca fueron los más afectados, seguido de mestizos y negros. Datos contrarios a nuestra investigación se ven reflejados en un estudio realizado en filadelfia entre el año 2006 a 2009 por Grant, Struan F. el cual evidencia que la población asiática es la más afectada por el LPH (1/500 nacimientos), la población caucásica tiene una prevalencia intermedia (1/1000) y por último la población de menor prevalencia es la africana con (1/2500).

Respecto al lugar de procedencia nuestro estudio encontró que en la ciudades más grandes, se presentaron más casos de LPH con un total de 52% en la ciudad de pasto, 10% en Ipiales, 3,4% en Medellín y 3,4% en Bogotá, según un estudio realizado en Taiwán en el año 2008 por Bing-Fang HwangyJouni JK Jaakkola donde describieron el riesgo de LPH en relación con los niveles de O₃, particularmente en el primer mes de embarazo y el segundo mes de embarazo. Por lo que se puede inferir en base a nuestros resultados que en ciudades más grandes hay más contaminación y por ende mayor número de casos de LPH.

Respecto al departamento de procedencia no se puede obtener datos comparativos ya que los datos que se analizaron no fueron a nivel nacional, porque el estudio se realizó en el suroccidente colombiano, principalmente en el departamento de Nariño

y según lo que podemos ver de los resultados mediante las gráficas es que el 86% pertenecen al departamento antes mencionado.

Otra similitud con los factores etiológicos de esta patología, se encuentra que a nivel sociodemográfico varios estudios muestran que poblaciones con estrato socio económico bajo tienen mayor predisposición a desarrollar LPH, en la presente investigación se obtuvo resultados similares en donde el 75% de la población de estudio se encuentra en un estrato socioeconómico bajo, adicionalmente se encontró una relación entre estrato socioeconómico y seguridad social donde se evidencia que el 83% de la población objeto de estudio pertenece a un régimen subsidiado.

Dentro de los factores de riesgo comportamentales como el consumo de tabaco y/o cigarrillo y alcohol, nuestro estudio muestra que la totalidad de pacientes no presentó antecedentes perinatales relacionados con el consumo de estas sustancias. Un estudio realizado en Filipinas en el año 2005 por Tamura, T se evidenció que los estratos socioeconómicos bajos tienen malos hábitos de vida, entre ellos el consumo de tabaco y alcohol que hacen parte de los principales factores de riesgo de LPH, sin embargo en nuestro estudio no evidencio una relación entre el nivel socioeconómico y el consumo de tabaco.

Uno de los factores de riesgo para la presentación de LPH es la exposición a tóxicos tales como pesticidas, químicos, asbestos, entre otros. Los resultados evidencian que el 38% de los pacientes a los que se les realizó el estudio tienen un antecedente de exposición a algún tipo de toxico. El estudio realizado por García A. M., manifiesta que existen asociaciones significativas entre malformaciones congénitas y la exposición a pesticidas por lo que se mantiene ciertas similitudes entre estas investigaciones.

En relación con el tipo de lesión nuestra investigación se encontró con dos tipos (labio y paladar hendido y solo paladar hendido), en donde el 96.55% corresponde a labio y paladar, resultados que tienen diferencias con estudios como el realizado por A. Impellizeri donde se describe que hay una prevalencia del 40% de los casos de paladar hendido sobre el 38 % de los casos de labio y paladar hendido. Por otra parte, nuestra investigación tiene similitudes en cuanto a la lateralidad de la fisura en donde nosotros damos a conocer que el 78.56% de las lesiones fueron unilaterales datos que corresponden con el anterior estudio mencionado el cual encontró que el 13 % de los casos de labio y paladar hendido eran bilaterales, en comparación con el 87 % unilateral con una relación de derecha a izquierda. de 1:3, sin embargo, respecto a este último dato sobre la orientación de la lesión nuestra investigación tiene ciertas diferencias donde exponemos que el lado derecho predomina con un 50% sobre la población objeto de estudio.

Respecto a la presencia de otitis en la presente investigación se da a conocer que el 24.11% de los pacientes si presentaron este síntoma al menos una vez al año, lo que concuerda con un estudio realizado en Pensilvania en el año 2015 por Teresa A. Ruegg en donde se describe que los individuos con lph no sindrómico tienen una tasa que oscila entre el 70 al 90% de infección crónica del oído

En relación con la clínica de los pacientes se pudo observar que el 10% de la población total manifestó haber tenido alguna vez síntomas de disfagia, lo que demuestra ciertas similitudes con un estudio realizado por I.A.C. De Vries en el cual, se da a conocer las dificultades alimenticias en los casos de pacientes con LPH como es la regurgitación de la leche materna y la asfixia

En cuanto a la disglosia, esta investigación pudo identificar que el 69% de la población objeto de estudio ha presentado esta complicación en algún momento de su vida, estos resultados guardan una relación con el estudio hecho en el año 2017 por Lombardo Aburto E. donde se expone como complicación tardía la alteración en el lenguaje debido a una mala implantación de los músculos del paladar, así como también lo expone en un estudio Camilo Andres Serrano P. al hablar del impacto sobre la condición oral y las características que presentan los niños con lph donde se destaca los problemas para la fonación.

Respecto a la presencia del diente supernumerario estudios como el realizado por Navas Aparicio María del Carmen donde describe que el diente supernumerario se reporta como una anomalía significativa en muchos síndromes y malformaciones faciales como, por ejemplo, labio y paladar hendido; posee ciertas diferencias con los resultados de nuestra investigación donde se reporta que el 82.76% de los pacientes no presentaron dientes supernumerarios.

En relación con la agenesia se evidencio ciertas diferencias entre nuestros resultados donde predomina con el 69% de la población objeto de estudio que no tenían características dentarias de agenesia y el estudio realizado por Carvajal J. que por el contrario describía que en Colombia, de 258 pacientes, la prevalencia de agenesia fue del 93 %, siendo el incisivo lateral superior izquierdo el diente de mayor ausencia.

Respecto a la talla y el peso en nuestra investigación se observa que el rango de Tallas se encuentra entre 0,63 y 1,75 metros, encontrándose aquí que La media en este grupo de población corresponde a 1,21 metros. Así como se observa que el Peso mínimo es de 6 kilogramos y el máximo de 81 kilogramos, teniendo una media de 28 kilogramos. En base a esto tenemos ciertas diferencias con estudios como el realizado por E. Lombardo Aburto donde menciona que hay dificultades en la alimentación debido al problema para la succión, por anomalías del paladar hendido, se condiciona una detención en peso o talla llegando a una desnutrición, cosa que en la presente investigación no se relaciona ya que el 78% de los

pacientes cuentan con un adecuado peso para la talla y un 95% cuentan con una talla adecuada para la edad por lo que estos pacientes tienen una adecuada nutrición.

En cuanto a las complicaciones durante el embarazo se oscila que el 83% de las madres de los pacientes estudiados no tuvieron complicaciones durante el embarazo, mientras que el 17% de la población total refieren alguna complicación durante su embarazo. Por lo que estudios como el de Ana Carola Mejía Ayala tiene ciertas similitudes al mencionar que las enfermedades infecciosas sufridas durante el primer trimestre del embarazo, tales como la rubéola; o agentes físicos entre los cuales se encuentran las radiaciones, pudieran producir o no la malformación de acuerdo con la intensidad, duración y frecuencia de las exposiciones de la mujer embarazada. Así también como el estrés por generar un aumento en la actividad adrenocortical con la consiguiente liberación de cortisona; si esta liberación se presenta durante alguna etapa de la organogénesis, puede producir variados tipos de malformaciones.

Respecto a los antecedentes familiares el estudio de Ana Carola Mejía Ayala donde expone que aproximadamente un 30% de los casos se debe a factores hereditarios lo que se relaciona con los resultados de nuestra investigación donde 24 % presentan antecedentes familiares.

8. CONCLUSIONES

En la población estudiada se puede concluir: que el promedio de edad que hicieron parte de la investigación fue de 10 años, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes se encuentra entre 1 y 22 años. La mayoría de los pacientes que hicieron parte de este estudio pertenecen al sexo masculino, concluyendo una mayor prevalencia para el sexo masculino en cuanto a LPH no sindrómico. La etnia que se presentó con mayor frecuencia fue la mestiza. En cuanto al departamento de procedencia, lugar de residencia y procedencia se observó que la mayoría de los pacientes provienen y residen en el departamento de Nariño, sobresaliendo el municipio de san juan de pasto. Respecto al estrato socioeconómico se encontró que la mitad de la población de estudio son de estrato 1 y en donde resalta el régimen subsidiado.

La mayoría de la población objeto de estudio no mostró complicaciones durante el embarazo, de igual manera se vio reflejado que el total de los pacientes no tenían antecedentes perinatales de consumo de tabaco, así como la mayoría de ellos tampoco tenían antecedentes perinatales de consumo de alcohol. Respecto a la exposición a tóxicos menos de la mitad refiere haber tenido dicho factor de riesgo, así como los antecedentes familiares de LPH estuvieron presentes en una menor proporción. También se concluye que la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes médicos de relevancia, por el contrario, la gran mayoría de los pacientes recibió intervención quirúrgica para la reconstrucción de labio y paladar.

Respecto a la talla se puede concluir que el promedio fue de 1,21 metros, así como el promedio fue de 28 kilogramos respecto al peso, teniendo en cuenta lo anterior gran parte de los pesos de los que participaron en la investigación se encuentran por debajo de los 44 kilogramos. En cuanto al índice de masa corporal la mayoría de los pacientes que hicieron parte de esta investigación se encuentran en una clasificación normal, sin embargo, se evidencia que la población restante tenía alguna alteración respecto a su índice de masa corporal. En cuanto a su estado nutricional no se evidenció un gran compromiso ya que la mayoría se encuentra en un adecuado peso para su talla, de igual manera el patrón de crecimiento y desarrollo neurológico no se vio afectado.

El tipo de lesión que predominó en esta investigación fue labio y paladar en donde su lateralidad más frecuente fue la unilateral junto con la orientación en este caso del lado derecho. Respecto al grado de compromiso se pudo concluir que más de la mitad de la población objeto de estudio presentaba un grado 2 de compromiso que corresponde a la afectación del paladar blando y duro.

Respecto a la frecuencia de otitis en un año se evidenció que una gran parte de los pacientes no presentaron dicha complicación, de igual manera no se observó gran

porcentaje de alteraciones dentales tales como diente supernumerario o agenesia. En cuanto a la disfagia se observó que casi la totalidad de los pacientes no presentaron esta alteración clínica, por otro lado si se evidencio que la mayoría de los pacientes sufren de disglosia, siendo un problema importante en su patología

9. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a la población tener en cuenta los factores predisponentes para el LPH, con el fin de prevenirlas
2. Se recomienda a la población con Labio y Paladar Hendido, asistir a grupos interdisciplinarios, para valoración médica, odontológica, psicológica y fonoaudiología con el fin de mejorar su calidad de vida.
3. Se recomienda continuar el seguimiento de futuras investigaciones para el estudio epigenético de la población con LPH no sindrómico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Antoszewski B, Fijałkowska M. Distribution of lip and/or palate clefts types among children from Lodz during years 1981-2015. *Pol Przegl Chir.* 2018 May 16; 90(3):1-6. doi: 10.5604/01.3001.0011.8162. PMID: 30015318.
- [2] Vanderas AP. Incidencia de labio leporino, paladar hendido y labio leporino y paladar hendido entre razas: una revisión. *Paladar hendido.* 1987; 24: 216 - 225.
- [3] Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010; 16(1):3-10. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01588.x. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19656316; PMCID: PMC2905869.
- [4] Leslie EJ, Carlson JC, Shaffer JR, Feingold E, Wehby G, et al. Un estudio de asociación multiétnica de todo el genoma identifica nuevos loci para el labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido. *Hum Mol Genet.* 2016a; 1(2):22.
- [5] Impellizzeri A, Giannantoni I, Polimeni A, Barbato E, Galluccio G. Epidemiological characteristic of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. *BMC oral health.* [Internet]. 2019; 19(1):290. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0980-5>
- [6] Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, et al. Factores de riesgo materno asociados con el desarrollo de labio leporino y paladar hendido en México: un estudio de casos y controles. *Irán J Otorhinolaryngol.* 2017; 29 (93): 189-195.
- [7] República de Colombia. Ministerio de salud. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB - IV 2013-2014 situación de salud bucal. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social. [Internet]. 2015 [citado 2019 Dec 10]; Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
- [8] Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffie-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona Mde L, Islas-Márquez AJ, Villalobos-Rodelo JJ. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomedica.* 2011 Jul-Sep; 31(3):381-91. doi: 10.1590/S0120-41572011000300010. PMID: 22674314.

- [9] García A.M, Benavides F.G, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998; 24(1):473–480.
- [10] Berryhill W. Otologic concerns for cleft lip and palate patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016; 28 (2): 177-179.
- [11] Hwang BF, Jaakkola JJ. Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(10):1411-5. doi: 10.1289/ehp.11311. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18941587; PMCID: PMC2569104.
- [12] Desrosiers TA, Lawson CC Meyer RE, Richardson DB, Daniels JL, Waters MA, Wijngaarden EV, Langlois PH, Romitti PA, Correa A, et al. Estudio nacional de prevención de defectos de nacimiento. Exposición ocupacional materna a disolventes orgánicos durante el embarazo temprano y riesgos de defectos del tubo neural y fisuras orofaciales. *Ocupar Rein. Medicina.* 2012; 69: 493–499. [Google Académico] [CrossRef]
- [13] Tamura T, Munger RG, Corcoran C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: a case-control study in the Philippines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73(9):612-6. doi: 10.1002/bdra.20179. PMID: 16104004.
- [14] Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, et al. Factores de riesgo materno asociados con el desarrollo de labio leporino y paladar hendido en México: un estudio de casos y controles. *Irán J Otorhinolaryngol.* 2017; 29 (93): 189-195.
- [15] Tapadia MD, Cordero DR, Helms JA. Todo está en tu cabeza: nuevos conocimientos sobre el desarrollo y la deformación craneofacial . *J Anat* 2005; 207: 461 - 477.
- [16] Berryhill W. Otologic concerns for cleft lip and palate patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016; 28 (2): 177-179.
- [17] Gailey DG. Feeding infants with cleft and the postoperative cleft management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016; 28 (2): 153-159.
- [18] De Vries IAC, Breugem CC, Van Der Heul AMB, et al. Prevalencia de trastornos de la alimentación en niños con paladar hendido solamente: un estudio retrospectivo. *Clin Oral Invest* 18. [Internet]. 2014; 1(2): 1507-1515 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1117-x>

- [19] Lee J, Nunn J, Wright C. Height and weight achievement in cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 1996; 75: 327 - 329.
- [20] Thierens L, Brusselaers N, De Roo N, De Pauw G. Effects of labial adhesion on maxillary arch dimensions and nasolabial esthetics in cleft lip and palate: a systematic review. *Oral Dis*. 2017; 23 (7): 889-896.
- [21] Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nature reviews Genetics*. 2011; 12(3):167.
- [22] Salud MNd. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Colombia. 2013; 1(2): 3.
- [23] Group IW. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). 2011; 1(2):6.
- [24] Richardson RJ, Dixon J, Malhotra S, Hardman MJ, Knowles L, Boot-handford RP y col. Irf6 es un determinante clave del interruptor de diferenciación de proliferación de queratinocitos. *Nat Genet*. 2006; 38: 1329.
- [25] CR Ingraham A, Kinoshita S, Kondo B, Yang S, Sajan KJ, et al. Morfogénesis anormal de piel, extremidades y cráneo en ratones con deficiencia del factor regulador de interferón 6 (Irf6) *Nat Genet*. 2006; 38:1335 – 1340.
- [26] Sun Y, Huang Y, Yin A, Pan Y, Wang Y, Wang C, et al. Todo el genoma Un estudio de asociación identifica un nuevo locus de susceptibilidad para el labio leporino con o sin paladar hendido. *Nat Commun*. 2015; 6: 6414.
- [27] De Souza LT, Kowalski TW, Ferrari J, Monlléo IL, Ribeiro EM, de Souza J, Estudio de la región IRF6 y 8q24 en hendiduras orales no sindrómicas en la población brasileña. *Dis oral*. 2016; 22: 241-245.
- [28] Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Molsted K, Sivertsen A, et al. Un estudio de cohorte de patrones de recurrencia entre más de 54000 familiares de casos de hendidura oral en Dinamarca: apoyo al modelo de herencia de umbral multifactorial *J Med Genet*. 2010; 47: 162 – 168.
- [29] Kerameddin S, Namipashaki A, Ebrahimi S, Ansari-PourEI N. IRF6 es un marcador de gravedad en labio leporino / paladar hendido no sindrómico *J Dent Res*. 2015; 94: 226s - 232S.

- [30] Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Variantes del gen del factor regulador de interferón 6 (IRF6) y el riesgo de labio leporino o paladar hendido aislado N Engl J Med. 2004; 351: 769 – 780.
- [31] Park JW, McIntosh I, Hetmanski JB, Jabs EW, Vander CA, Kolk Y, Wu-Chou H, et al. Asociación entre IRF6 y labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido en cuatro poblaciones Genet Med. 2007; 9: 219 – 227.
- [32] Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, et al. Un estudio de asociación de todo el genoma del labio leporino con y sin paladar hendido identifica variantes de riesgo cercanas a MAFB y ABCA4 Nat Genet. 2010; 42: 525 – 529.
- [33] Miller SF, Weinberg SM, Nidey NL, Defay DK, Marazita ML, Wehby GL, et al. Correlaciones exploratorias genotipo-fenotipo de la forma facial y la asimetría en familiares no afectados de niños con labio leporino y / o paladar hendido no sindrómico J Anat. 2014; 224: 688 – 709.
- [34] Gurramkonda VB, Syed AH, Murthy J, BVKS L. El polimorfismo de nucleótido único IRF6 rs2235375 se asocia con paladar hendido no sindrómico aislado pero no con labio leporino con o sin paladar en la población del sur de la India Braz J Otorhinolaryngol. 2018; 84: 473 – 477.
- [35] Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology orofacial deformities. Postepy Hig. Med Dosw. 2015; 69:1499-504.
- [36] Aslar D, Tastan H. Association of MSX1 c.* 6C> T Variant with Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate in Turkish Patients. Genetic testing and molecular biomarkers. [Internet]. 2016; 20(7):402-5. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/45716>
- [37] Mejía A, Suárez D. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos. Investigación Materno Infantil. [Internet]. 2012; 4(2): 55-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2012/imi122a.pdf>

- [38] Ventiades F. Importancia de abordaje multidisciplinaria en el tratamiento del labio y paladar hendido. Arch Boliv Med. [Internet]. 2014; 22(90): 125-132. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/abm/v22n90/v22n90a08.pdf>
- [39] Carvajal J, Carvajal P, Carvajal C, Henners H, Romero M. Prevalencia de labio fisurado y paladar hendido en niños de edad preescolar del municipio de Zudáñez. Ciencias de la Salud. [Internet]. 2014; (1): 203-220. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4866532>
- [40] Bedón M, Villota L. Labio y paladar hendido: tendencias actuales en el manejo exitoso. Archivos de Medicina (Col). [Internet]. 2012; 12(1): 107-119. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo>.
- [41] Zamora C. Prevalencia de malformaciones congénitas asociadas en una población de niños con fisuras del labio y del paladar en Manzanillo, Cuba. Rev Soc Bol Ped. [Internet]. 2013; 52(1): 3-7. Disponible en: <http://boliviarevista.com/index.php/pediatria/article/viewFile/2908/2906>
- [42] Ventiades F. Importancia de abordaje multidisciplinaria en el tratamiento del labio y paladar hendido. Arch Boliv Med. [Internet]. 2014; 22(90): 125-132. Disponible en: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/abm/v22n90/v22n90a08.pdf>
- [43] Gutiérrez I, Valenzuela O. Alteraciones de Número en Dentición de Pacientes entre 2 y 12 años de edad con Ddisrafias Labio alvéolo palatina atendidos en la Unidad de Odontopediatría del Hospital Regional Antofagasta, Chile. Int J Odontostomat. [Internet]. 2014; 8(3): 481-490. Disponible en: doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2014000300025>
- [44] Carvajal J, Carvajal C, Carvajal P, Henners H, Romero M. Caracterización dental de niños colombianos con hendiduras labio palatinas no sindrómicas. Rev Odont Mex. [Internet]. 2016; 20(3): 179-186. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66272>
- [45] Torres E, Gómez G, Pinzón Z. Asociación entre el consumo del cigarrillo y alcohol en la gestante como factor de riesgo para paladar hendido no sindrómico. Revista Usta Salud. [Internet]. 2012; 11:88-94. Disponible en: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/1121-2466-1-SM%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/1121-2466-1-SM%20(2).pdf)
- [46] Hurtado A, Rojas L, Sanchez D, García A, Ortíz M, Aguirre A. Prevalencia de caries y alteraciones dentarias en niños con labio fisurado y paladar hendido de una fundación de Santiago de Cali. Revista Estomatología. [Internet]. 2016; 16(1): 13-17. Disponible en: <http://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/estomatol/article/view/271/270>

- [47] Hurtado A, Rojas L, Sanchez D, García A, Ortíz M, Aguirre A. Prevalencia de caries y alteraciones dentarias en niños con labio fisurado y paladar hendido de una fundación de Santiago de Cali. *Revista Estomatología*. [Internet]. 2016; 16(1): 13-17. Disponible en: <http://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/estomatol/article/view/271/270>
- [48] González M, Gaona A, Gamboa L, Martignon S. Epidemiología de caries dental (ICDAS) en individuos colombianos con labio y paladar hendido. *Universitas Odontológica*. [Internet]. 2013; 32(68): 125-132. Disponible en: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/>
- [49] Leslie EJ, Marazita ML, editors. Genetics of cleft lip and cleft palate. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2013; 1(2): 6.
- [50] Salud MNd. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Colombia. 2013; 1(2):3.
- [51] Salud MNd. Situación en Salud Bucal. ENSAB IV. [Internet]. 2017. Disponible en: <https://doi.org/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
- [52] Chavarriaga-Rosero J. Factores relacionados con la prevalencia de Labio y Paladar Hendido en la población atendida en el Hospital Infantil “Los Ángeles”. Municipio de Pasto (Colombia), 2003-2008. Scielo. [Internet]. 2008;1(2). Disponible en: <https://doi.org/http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v24n2/v24n2a03.pdf>
- [53] Levi B, Brugman S, Wong VW, Grova M, Longaker MT, Wan DC. Palatogénesis: ingeniería, vías y patologías. *Organogénesis*. 2011; 7: 242 - 254.
- [54] Kingsley DM. La superfamilia TGF - beta: nuevos miembros, nuevos receptores y nuevas pruebas genéticas de función en diferentes organismos. *Genes Dev*. 1994; 8: 133 - 146.
- [55] Poniatowski LÅ, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D. Transformación de la familia de factores de crecimiento beta: información sobre el papel de los factores de crecimiento en la regulación de la biología de la curación de fracturas y posibles aplicaciones clínicas. *Mediadores Inflamm* 2015; 1(2): 137823.

- [56] Tamura T, Munger R, Munger C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Las concentraciones plasmáticas de zinc de las madres y el riesgo de hendiduras orales no sindrómicas en sus hijos: un estudio de casos y controles en Filipinas. *Defectos de nacimiento Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2005; 73 : 612–616. doi: 10.1002 / bdra.20179.
- [57] Muñoz J, Bustos I, Quintero C, Giraldo G. Factores de Riesgo para Algunas Anomalías Congénitas en Población Colombiana. *Revista de Salud Pública.* 2001; 3: 268-282.
- [58] Van Rooij IALM, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. La ingesta periconcepcional de folato por suplementos y alimentos reduce el riesgo de labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido . *Prev Med* 2004; 39 (04) 689-694.
- [59] Bravo MA, Bell ML. Heterogeneidad espacial de PM₁₀ y O₃ en São Paulo, Brasil, e implicaciones para los estudios de salud humana. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 2011; 61: 69–77. doi: 10.3155 / 1047-3289.61.1.69.
- [60] Hongrong C, Sriraj W, Rojanapithayakorn N, Bunsangjaroen P, Kasemsiri P. Cleft lip cleft palate and craniofacial deformities care: an anesthesiologist's perspective at the Tawanchai Center. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (7): 33-37.
- [61] Cobourne M. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2004; 26:7-16.
- [62] Zuccherro T, Cooper M, Caprau D, Ribero L, Suzuki Y, Yoshiura K, et al. IRF6 is a major modifier for nonsyndromic cleft with or without cleft palate. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: A4.
- [63] Marcano A, Doudney K, Braybrook C, Squires R, Patton M, Lees M, et al. TBX22 mutations are a frequent cause of cleft palate. *J Med Genet.* 2004; 41: 68–74.
- [64] Cobourne M. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2004; 26:7-16.
- [65] Gritli-Linde A. Molecular control of secondary palate development. *Dev. Biol.* 2007; 301: 309–326.
- [66] Lloret M. Determinación de la frecuencia de PNUs en una población heterogénea cerrada y su utilidad como marcadores para estudios de asociación genética en casos de labio y paladar hendido no sindrómico. *Rev. Odont. Mex [online].* 2018; 22(3):154-159. ISSN 1870-199X.

- [67] Cardoso M, Bezerra J, Oliveira G, Soares C, Oliveira S, Souza K, et al. MSX1 gene polymorphisms in non-syndromic cleft lip and/or palate. *Oral diseases*. 2013; 19(5):507-12.
- [68] Menezes R, Marazita ML, McHenry TG, Cooper ME, Bardi K, Brandon C, et al. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *The Journal of the American Dental Association*. 2009;140(1):80-4.
- [69] Han Y, Zhou L, Ma L, Li D, Xu M, Yuan H, et al. The axis inhibition protein 2 polymorphisms and non-syndromic orofacial clefts susceptibility in a Chinese Han population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2014; 43(7):554-60.
- [70] De Vries, IAC, Breugem, CC, Van der Heul AMB, et al. Prevalencia de trastornos de la alimentación en niños con paladar hendido solamente: un estudio retrospectivo. *Clin Oral Invest*. [Internet]. 2014; 18: 1507-1515. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1117-x>
- [71] Estudios de revisión en otitis media: Informe de progreso del Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh. CD de Bluestone Laringoscopio. 2004; 114: 1-26.
- [72] Lombardo-Aburto E. La intervención del pediatra en el niño con labio y paladar hendido. *Acta Pediatr Mex*. 2017; 38(4):267-273.
- [73] Lombardo-Aburto E. La intervención del pediatra en el niño con labio y paladar hendido, *Acta Pediátrica México*. [Internet]. 2017; 38(4):267-273. Disponible en: <file:///C:/Users/MiPc/Downloads/apm174f.pdf>
- [74] Belén P. Marcador genético. National Human Genome Research Institute, 1. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Marcador-genetico>
- [75] Marazita ML, Spence MA, Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds. *Am J Med Genet*. 1984; 19 (1): 9-18.
- [76] Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis*. 2009; 15 (7): 437-453.
- [77] Lloret M. Determinación de la frecuencia de PNUs en una población heterogénea cerrada y su utilidad como marcadores para estudios de asociación genética en casos de labio y paladar hendido no sindrómico. *Rev. Odont. Mex [online]*. 2018; 22(3):154-159. ISSN 1870-199X.

- [78] Pavan W. Los fragmentos de restricción de longitud polimorfa (RFLPs) ,national human genome research institute. [Internet]. 2021; 1(2): Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Fragmentos-de-restriccion-de-longitud-polimorfa>
- [79] Lloret M. Determinación de la frecuencia de PNUs en una población heterogénea cerrada y su utilidad como marcadores para estudios de asociación genética en casos de labio y paladar hendido no sindrómico. Rev. Odont. Mex [online]. 2018; 22(3):154-159. ISSN 1870-199X.
- [80] Leslie G. Reacción en cadena de la polimerasa, national human genome research institute, [Internet]. 2021; 1(2): Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Reaccion-en-cadena-de->
- [81] Lloret M. Determinación de la frecuencia de PNUs en una población heterogénea cerrada y su utilidad como marcadores para estudios de asociación genética en casos de labio y paladar hendido no sindrómico. Rev. Odont. Mex [online]. 2018; 22(3):154-159. ISSN 1870-199X.
- [82] Christopher P. Electroforesis, national human genome research institute. [Internet]. 2021; 1(2): Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Electroforesis>
- [83] Barriga A, Hernández S. Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio. Rev.Latinoam Patol Clin Med Lab. [Internet]. 2016; 63(1): 13-18. Versión electrónica Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx/>
- [84] Hasan M, Siegmund y W. Oswald S. Rapid LC-MS/MS: method for the determination of 4-hydroxycholesterol/ cholesterol ratio in serum as endogenous biomarker for CYP3A activity in human and foals. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016; 1(2):193-199.
- [85] James C, et al. Human genomic DNA content of saliva samples collected with the Oragene® self-collection kit. DNA Genotek. PD-WP-011. 2011; 4(11): 1-3.
- [86] Abraham J.E, et al. Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. 2012; 1(2).
- [87] Masson R, Toledo G, Marin G. Desarrollo de los dientes y la Oclusion, [Internet]. 2009; 1(2). Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ortodoncia/files/2009/12/desd-y-o-maestri.pdf>

- [88] Masson R, Toledo G, Marin G. Desarrollo de los dientes y la Oclusion, [Internet]. 2009; 1(2). Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ortodoncia/files/2009/12/desd-y-o-maestri.pdf>
- [89] Documentos información. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://sipersn.udenar.edu.co:90/sipersn/docs/DocumentosInformacionSecundaria/Documentosdesoporte/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20desarme%20Narino.pdf>
- [90] Documentos información. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://sipersn.udenar.edu.co:90/sipersn/docs/DocumentosInformacionSecundaria/Documentosdesoporte/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20desarme%20Narino.pdf>
- [91] Documentos información. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://sipersn.udenar.edu.co:90/sipersn/docs/DocumentosInformacionSecundaria/Documentosdesoporte/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20desarme%20Narino.pdf>
- [92] Checa A. Polimerasa de ADN. Conogasi, Conocimiento para la vida. Documentos información. [Internet]. 2017; Disponible en: <http://sipersn.udenar.edu.co:90/sipersn/docs/DocumentosInformacionSecundaria/Documentosdesoporte/Caracterizaci%C3%B3n%20de%20desarme%20Narino.pdf>2017.
- [93] NHI. Iniciador o cebador, National Human Genome Research Institute, [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Iniciador-o-cebador#:~:text=Un%20iniciador%20o%20>
- [94] NHI. Deleción, National Human Genome Research Institute, [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Delecion#:~:text=Una%20deleci%C3%B3n%20es%20un%20tipo,todo%20un%20fragmento%20de%20cromosoma.>
- [95] González-Lamuño D, García M. Enfermedades de base genética. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008 [citado 2020 Nov 26]; 31(2): 105-126. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008&lng=es)
- [96] NHI. Enzima de restricción, National Human Genome Research Institute, [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Enzima-de-restriccion>

- [97] NHI. La enfermedad periodontal de las encías, instituto nacional de investigación dental y craneofacial, [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/espanol/temas-de-salud/la-enfermedad-de-las-encias/informacion-adicional>
- [98] Burke J. Fine DMD, que es la estomatología, Colgate. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.colgate.com/es-mx/oral-health/life-stages/adult-oral-care/what-is-stomatology>
- [99] Peralta-Zaragoza O, Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. Salud pública Méx [Internet]. 2001 Ago [citado 2020 Nov 25]; 43(4): 340-351. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000400011&lng=es.
- [100] NHI. Vía de señalización, instituto nacional del cáncer. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/via-de-senalizacion>
- [101] Guasconi V, Hakima Y. Factores de transcripción, atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/TFactorsSplD30020SS.html#:~:text=Un%20factor%20de%20transcripci%C3%B3n%20es,o%20intensificadores%20de%20los%20genes>.
- [102] Christopher P. Austin, M.D. Fenotipo, national human genome research institute. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Fenotipo>
- [103] Berdejo I, Caballero M. Que es la sordera (hipoacusia) ?, clinic barcelona hospital universitari. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/sordera/definicion>
- [104] Kolenc F. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. Med. oral patol. oral cir. bucal (Ed.impr.) [Internet]. 2004 Dic [citado 2020 Nov 26]; 9(5): 385-395. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000500003&lng=es.

- [105] Cervantes-Flores H, Bencomo-Loeppky S, García-Rizk J, Levario-Carrillo M, Reza-López S, Loya-Loya M, et al . Holoprosencefalia Semilobar y Malformaciones Asociadas: Reporte de Caso y Algunas Consideraciones. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2019 [citado 2020 Nov 25]; 37(1): 123-127. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-
- [106] Thongrong C, Sriraj W, Rojanapithayakorn N, Bunsangjaroen P, Kasemsiri P. Cleft lip cleft palate and craniofacial deformities care: an anesthesiologist's perspective at the Tawanchai Center. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (7): 33-37.
- [107] Agurto-S P, Nicholson Ch. Proposal of Anatomical Terms for Alterations in Tooth Size: "Microdontia and Macrodontia". *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2019 [citado 2020 Nov 25]; 37(1): 375-378. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000100375&lng=es.
- [108] Melanie N. Smith M.D. Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc. 2021; 1(2)
- [109] NHI. Nucleótido, National Human Genome Research Institute. [Internet]. 2021; Disponible en: [https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nucleotido#:~:text=El%20ARN%20y%20el%20ADN,%20y%20timina%20\(T\)](https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nucleotido#:~:text=El%20ARN%20y%20el%20ADN,%20y%20timina%20(T)).
- [110] Clínica Universidad de Navarra. Organogénesis, clínica universidad navarra. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/organogénesis>
- [111] Neil K, Kaneshiro MD. Clinical Assistant Professor of Pediatrics, University of Washington School of Medicine. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, A.D.A.M., Inc. Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc. 2021; 1(2).
- [112] Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm.* 2002; 21(5):122-5.
- [113] NHI. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs), National Human Genome Research Institute. [Internet]. 2021; 1(2). Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>

- [114] Estudi dental Barcelona. En qué consiste el hueso alveolar y cuál es su función. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://estudidentalbarcelona.com/consiste-hueso-alveolar-funcion/#:~:text=El%20proceso%20alveolar%20contiene%20los,diente%20y%20el%20hueso%20alveolar>).
- [115] Uribe F, Cantín M, Alister J, Vilos C, Fariña R, Olate S. Proteína Morfogenética Ósea y su Opción como Tratamiento de la Fisura Alveolar. Int. J. Morphol. [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Nov 25]; 35(1): 310-318. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-
- [116] NHI. Promotor, National Human Genome Research Institute. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Promotor>
- [117] Orphanet. Síndrome de Van Der Woude, Orphanet. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin>
- [118] Mayo Clinic. Síndrome de DiGeorge (síndrome de delección del cromosoma 22q11.2). [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/digeorge-syndrome/symptoms-causes/syc-20353543>
- [119] Gary F, Cunningham K, Leveno S, Bloom W. Obstetricia. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1525>.
- [120] Biol. Maryori Correia, ¿Qué es y cómo funciona un termociclador?, AllScience. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.e-allscience.com/blogs/news/8477021-que-es-y-como-funciona-un-termociclador>
- [121] NHI. Translocacion, National Human Genome Research Institute. [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/>
- [122] Silva I. Genómica y medicina. Educ. quím [Internet]. 2011 [citado 2020 Nov 25]; 22(1): 15-27. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2011000100004&lng=es.