

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Aspectos celulares en el diagnóstico y tratamiento de los defectos faciales Cellular aspects in the diagnosis and treatment of facial defects

Dra. Sara Elena Panizo Bruzón\*, Dr. Salvador Javier Santos Medina\*\*, Dra. Lourdes Bouza Piard\*\*\*

\*Especialista de Primer Grado en Embriología. Especialista de Primer Grado en EGI. Máster en Urgencias Estomatológicas. Investigador Agregado. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. \*\*Especialista en Cirugía Máxilo Facial. Máster en Urgencias Estomatológicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Docente "Mártires de Las Tunas". \*\*\*Especialista de Primer Grado en EGI. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Las Tunas. **Correspondencia a:** Dra. Sara Elena Panizo Bruzón, correos electrónicos: sarapan@ltu.sld.cu, salvaj@ltu.sld.cu, piard@ltu.sld.cu.

#### RESUMEN

El manejo de los defectos congénitos refleja globalmente el estilo de vida y la cultura de los diferentes pueblos. Aunque los defectos faciales no constituyan peligro para la vida, existe el daño psicológico y estético para el niño y la angustia para la familia. Se realizó una revisión bibliográfica de los aspectos celulares novedosos, alternativas para el diagnóstico y tratamiento de los defectos congénitos faciales, empleando los recursos disponibles en la red infomed. Se reporta la fisura labio palatina, como uno de los defectos congénitos faciales más frecuentes; en su diagnóstico resulta de gran utilidad la ultrasonografía 3D y doppler color. Existen innovadoras alternativas de tratamiento: ortopedia tridimensional, distracción osteogénica alveolar, plasma rico en factores de crecimiento y coronas telescópicas.

**Palabras clave:** DEFECTOS CONGÉNITOS FACIALES.

**Descriptor:** ANOMALÍAS CONGÉNITAS.

#### SUMMARY

The management of congenital malformations reflects the lifestyle and culture of the diverse peoples all over the world. Although facial defects are not dangerous for living, there is psychological and aesthetic damage for the child, and anguish for the family. So, a bibliographical revision about novel cellular aspects, alternatives for diagnosis and treatment of congenital facial defects was carried out, using the resources available in Infomed network. The labiopalatine cleft is reported as one of the most frequent congenital facial defects; the 3D ultrasonography and Doppler color are greatly useful for its diagnosis. There are innovative alternatives for its treatment: three-dimensional orthopedics, alveolar osteogenic distraction, growth factor plasma and telescopic crowns.

**Key words:** CONGENITAL FACIAL DEFECTS.

**Descriptor:** CONGENITAL ABNORMALITIES.

#### INTRODUCCIÓN

El significado y el manejo de las malformaciones congénitas, desde épocas remotas hasta la moderna, reflejan globalmente el estilo de vida y la cultura de los diferentes pueblos. De acuerdo con estudios etnológicos extensos, tribus primitivas y comunidades de todo el continente dispusieron de los niños malformados, inmediatamente después del nacimiento, eliminándolos por ahogamiento, estrangulación, sofocación o enterrados vivos. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las malformaciones como toda anomalía del

desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que esté en un niño recién nacido (aunque pueda manifestarse más tarde), sea externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple que resulta de una embriogénesis defectuosa. (2)

En el 40 % al 60 % de las anomalías congénitas se desconoce la causa, los factores genéticos, como las anomalías cromosómicas y las mutaciones de genes, representan alrededor del 15 %, los factores ambientales ocasionan el 10 %, aproximadamente; una combinación de influencias genéticas y ambientales (herencia multifactorial) es la causa de



otro 20 a 25 % y la gemelaridad provoca un 0,9 a 1 %.

(3) Los defectos congénitos no representan un problema de salud en los países del tercer mundo, ya que las enfermedades diarreicas agudas, las enfermedades respiratorias agudas, las afecciones perinatales y la desnutrición son las principales causas de muerte.

(4) Las malformaciones congénitas contribuyen significativamente a la mortalidad infantil en las sociedades en las que las enfermedades infecciosas y las causas perinatales de muerte infantil se encuentran controladas y las deficiencias nutricionales están corregidas, es decir, en aquellas sociedades que han completado la transición del patrón de muertes infantiles mediante el control de las causas exógenas o evitables a través del desarrollo económico, la disminución de la pobreza y marginalidad y el mejoramiento de las condiciones socio-sanitarias.

(5) Se estima que a nivel mundial 7,9 millones de niños presentan algún tipo de malformación congénita, lo que corresponde al 6 % de todos los nacimientos y puede aumentar en caso de enfermedades que son diagnosticadas de forma tardía. La prevalencia mundial es de 25-62 por 1:1000 nacidos vivos.

(6) En Colombia, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), la segunda causa de mortalidad en menores de un año para el año 2009 fueron las malformaciones congénitas, con una tasa de 2,95 muertes infantiles por cada 1000 nacidos vivos.

(7) En Cuba en el año 2013 las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas fueron la primera causa de muerte en el menor de un año, con una tasa de 0,9 por cada 1000 nacidos vivos.

(8) Aunque los defectos faciales no constituyen causa directa de muerte sí provocan un impacto negativo tanto en el medio familiar como en el contexto social, afectando al niño y familiares física y psicológicamente, deteriorando su autoestima. Existen varios síndromes asociados a malformaciones faciales, entre ellos: Síndrome de Apert, Complejo malformativo de Pierre Robin, Síndrome de Treacher Collins.

(9) Específicamente la fisura labio palatina es una de las malformaciones congénitas descrita dentro de algunos de estos síndromes y se produce por una alteración en la fusión de los procesos faciales, que darán origen al labio superior y al paladar, durante el desarrollo embrionario. Aparece con mayor frecuencia como una entidad propia y constituye la malformación congénita más frecuente del macizo craneofacial. El labio y paladar hendido pueden ocurrir aislados en un 25 % de los casos, y aproximadamente en un 50 % aparecen combinados. El labio y paladar hendido pueden ocurrir juntos o separados. El labio hendido con o sin

paladar hendido ocurre en 1:1000 nacidos. El paladar hendido solo ocurre en aproximadamente 1:2500 nacidos. El labio hendido (con o sin paladar hendido) es más común en el sexo masculino, mientras el paladar hendido es más común en el sexo femenino. En Colombia su prevalencia es de 1,54 por cada 100 nacidos, es la malformación más común de cabeza y cuello en este país.

(9) En los Estados Unidos, 20 de los bebés nacen con una hendidura orofacial en un día normal, o 7500 por año. Los niños que tienen una hendidura orofacial en este país requieren varios procedimientos quirúrgicos y complejos médicos, el costo de la vida estimado para cada niño con una hendidura orofacial es de \$100 000, que asciende a \$750 millones para todos los niños con hendidura orofacial que nacen cada año.

(10) La fisura labiopalatina tiene una frecuencia en Estados Unidos de Norte América de 1/500 a 1/1000 recién nacidos vivos; en Chile, esta condición afecta a 1,8/1000 nacimientos.

(11) Recientemente en estudios realizados en México el labio hendido con o sin afección del paladar ocupa el primer lugar entre las diez malformaciones más frecuentes, con una prevalencia de 2,3x1000 nacidos vivos, seguida por los apéndices auriculares, con 1,4x1000 nacidos vivos.

(12) En Cuba se reportan datos de la década del 1970 y 1980, con una frecuencia entre 1:700-1:1100 nacidos vivos. No obstante, existe vigilancia epidemiológica y genética de las malformaciones faciales que son frecuentes en Las Tunas. Ello motivó la realización de este trabajo, con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre aspectos moleculares, clínico-epidemiológicos y terapéuticos de los defectos congénitos faciales. Esto pudiera contribuir a brindarle a los profesionales nuevos conocimientos que les permitan perfeccionar su actuación en el tratamiento y la prevención, ya que la mayoría de los factores ambientales etiológicos son modificables o evitables.

## DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica, con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre aspectos moleculares, clínico-epidemiológicos y terapéuticos de los defectos congénitos faciales. Se emplearon los servicios disponibles en la red infomed. Se consultaron las bases de datos: Medline, PubMed, Hinari, Scopus y Scielo.

Resaltó la existencia de artículos sobre el tema en: Revista Mexicana de Pediatría, Revista Panamericana de Salud Pública, Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología y Revista Cubana de Estomatología.

Fue Hipócrates quien realizó la primera descripción de malformaciones craneales, asociándolas a las suturas involucradas. El médico particular de Juliano El Apóstata, llamado Oribasio de Pérgamo reportó

malformaciones craneofaciales asociadas a deformidades palatinas. (13)

En 1944 Franceschetti, Zwahlen y Klein publicaron una extensa revisión de las manifestaciones clínicas en sujetos, antes descritas por Theacher Collins, asociándolas a un síndrome al que llamaron la disostosis mandíbulo facial o Síndrome de Theacher Collins. (14)

Durante las dos últimas décadas del siglo XX y XXI, las grandes y novedosas técnicas de la biología molecular han brindado la posibilidad de conocer la complejidad de la morfogénesis craneofacial, identificando el papel de varios genes implicados en el desarrollo óseo, como son, por ejemplo, los genes de la familia HOX y SHH, los factores de crecimiento fibroblástico, los retinoides, las proteínas morfogenéticas del hueso, los genes involucrados en las creneosinosis, y las metaloproteinasas de la matriz. (8)

El desarrollo craneofacial comprende un complejo proceso caracterizado por proliferación, diferenciación y migración de las células de las crestas neurales, estas migran a diferentes regiones del embrión, donde se diferencian en múltiples tipos celulares como neuronas periféricas, células gliales, melanocitos, músculo liso y condrocitos. (8)

La formación de las estructuras craneofaciales inicia con la formación de la célula de la cresta neural para ello se requiere de la participación de proteínas antagonicas de la proteína morfogenética de hueso (BMP) y factores de crecimiento de fibroblastos, entre otros. Posteriormente, en el dorso del tubo neural ocurre señalización mediada por contacto entre los tejidos, ocasionando que las células del neuroectodermo y no neuroectodérmicas de los bordes pasen por una transición de células epiteliales a mesenquimales, altamente invasivas. Para que las células de la cresta neural migren desde el dorso del tubo neural hacia la región craneofacial se requiere que pierdan su polaridad ápico basal, y simultáneamente, se liberen complejos de adhesión celular quimiotácticos, como FGF2 y FGF8. Una vez que han llegado a su destino, proliferan para formar estructuras craneofaciales. Múltiples factores inducen y regulan esta proliferación, como la proteína Sonic Hedgehog SHH (erizo sónico), el cual se expresa en el ectodermo de los procesos frontonasales y maxilares, el neuroectodermo y el endodermo faríngeo en diversas etapas del desarrollo y el gen TCOF1. (8)

Una vez que las células de la cresta neural ocupan los arcos faríngeos, también tienen en su centro una masa de células derivadas del mesodermo rodeadas por células de la cresta neural, cubiertas en el exterior por ectodermo y en su interior endodermo. Las interacciones entre estos componentes tienen múltiples efectos críticos en el desarrollo craneofacial. (8)

Diversos estudios demuestran que la ausencia de SHH origina malformaciones como holoprosencefalia, ciclopia, hipoplasia medio facial y labio y paladar hendido.

Por otra parte, el gen TGF $\beta$ 3, miembro de la familia de factores de transformación y crecimiento, ha demostrado ser requerido para la fusión palatina. (8)

El ácido retinoico, aunque su papel como teratógeno es conocido desde hace muchos años, no es hasta hace algunos años que se confirmó su papel sobre la regulación de SHH y los factores de transcripción Msx1 y Msx2. Al existir una desregulación génica ocasiona varias malformaciones, tales como: holoprosencefalia, microftalmia, labio y paladar hendido, así como hipoplasia de la línea media facial. (8)

Las ciencias básicas brindan actualmente elementos teóricos, que demuestran a través de la genética y la embriología comparada su contribución la comprensión sindromológica y fisiopatológica de las malformaciones craneofaciales en humanos, por otra parte el estudio del genoma humano y su mapeo, así como el desarrollo de la epigenética, han permitido la comprensión bioquímica de muchas afectaciones morfológicas craneofaciales de origen congénito. (15)

En las investigaciones realizadas en México sobre las bases morfogénicas de las malformaciones congénitas se indica que entre las alteraciones que pueden ocurrir durante la morfogénesis existe un desarrollo estructural hipoplásico (morfogénesis incompleta), por falla del crecimiento por hiperplasia (microcefalia o micrognatia); o un cierre incompleto de una estructura por inadecuada fusión (paladar hendido y coloboma del iris), o persistencia de localizaciones corporales tempranas (pabellones auriculares bajos). (16)

Los campos del desarrollo embrionario comprenden unidades embriogénicas, y a partir de estas se inicia el desarrollo de estructuras con mayor complejidad; estos campos son determinados y controlados en su desarrollo mediante una coordinación espacial sincronizada temporalmente y de acuerdo a cierta jerarquía; son sistemas que reaccionan como unidades coordinadas en el crecimiento y la diferenciación celular. En este sentido, se entiende como campo monotópico cuando este comprende estructuras anatómicas vecinas, por lo que su afectación ocasiona anomalías en el desarrollo de los tejidos vecinos; por ejemplo cuando en un niño el labio leporino se acompaña de paladar hendido, en cambio se dice que existieron cambios en el campo politópico, cuando la afectación de los tejidos ocurre en estructuras anatómicas no colindantes, alejadas, pero dependientes de una misma naturaleza inductiva. (16)

En investigaciones realizadas recientemente en Cuba, en el artículo "Propuesta de teorías integradoras para la cefalogénesis y sus

malformaciones", del Dr. Vila Morales, se hace alusión a la importancia de la teoría holístico-sinérgica de la cefalogénesis y sus malformaciones, donde la complejidad de interacciones genéticas, ambientales y citoplasmáticas condicionan la presencia de alteraciones epigenéticas o citoplasmáticas, que determinan la aparición de citodiferenciación anómala de uno o más tejidos embrionarios o fetales, con repercusión fenotípica morfofuncional. (17)

En Brasil no solo se le atribuye importancia a la información genética de las células madres, sino al estudio de ciertas sustancias químicas que inducirían el crecimiento, llamadas sustancias citogenéticas. (18)

El síndrome Holt-Oram, del que aproximadamente se han informado 300 casos en el mundo, se hereda en forma autosómica, dominante por una mutación en el gen TBX5, localizado en el brazo largo del cromosoma 12(12q24.1), cursa con malformación esquelética de la extremidad superior, cardiopatía congénita y notables anomalías en la cara: microsomía hemifacial derecha, frente alta y prominente, hipertelorismo, puente nasal deprimido, micrognatia y orejas con inserción baja. (19)

En estudios realizados en México recientemente, donde las malformaciones más frecuentes fueron espina bífida, labio y paladar hendido, microcefalia, anotia y microtia confirman la teratogenicidad propia de la epilepsia y el efecto sinérgico de ciertos anticonvulsivantes. También se postula que alteraciones en la detoxificación celular por variantes moleculares de la enzima epóxido hidrolasa incrementarían el riesgo de toxicidad fetal, secundario a la formación de radicales libres, producidos por el metabolismo de los anticonvulsivantes. (20)

Durante el período de embriogénesis en gran medida aparecen las malformaciones congénitas, debido al resultado de complejas interacciones moleculares y celulares intrínsecas, que pueden verse afectadas por la acción de los agentes teratógenos externos. (20)

Se han relacionado algunos síndromes congénitos con estas alteraciones orofaciales, como el síndrome de Edwards o Trisomía 18 y la Trisomía 13. Los pacientes con estas alteraciones cromosómicas muestran defectos más pronunciados sobre la línea media, presentando labio y paladar hendido bilateral. Las anomalías anatómicas más comúnmente asociadas con hendiduras orofaciales son cardiopatías congénitas y malformaciones del sistema nervioso. (21)

Se describe en investigaciones realizadas en México que, debido a un patrón multifactorial, en el que no se unen los procesos frontonasales con los maxilares, predispone a la alteración funcional de la trompa de Eustaquio en pacientes con fisura labiopalatina, comúnmente vinculada con otitis media serosa. La mayoría de estos pacientes fueron

intervenidos quirúrgicamente y se les colocó un tubo de ventilación y adenoidectomía. (22)

La aplicación oportuna de diversos medios diagnósticos contribuye a que disminuya la frecuencia de nacimientos de niños con defectos. (20) Por otra parte, el diagnóstico clínico es esencial, permite identificar las malformaciones faciales presentes o asociadas entre sí, además de ser necesario a fin de descartar malformaciones sistémicas. El abordaje de estos casos debe ser guiado por un equipo multidisciplinario, que realice un estudio clínico exhaustivo e incluya una evaluación genética, estudios de imagen y pruebas psicométricas. (8)

Mientras que el diagnóstico temprano de varias malformaciones congénitas se basa, entre otros aspectos, en el estudio de los valores de alfa-fetoproteína sérica materna, sola o en combinación con otros marcadores biológicos como: Gonadotropina coriónica humana (HCG) y estriol no conjugado (U3), en los defectos craneofaciales aislados no se aprecian diferencias en el comportamiento de la misma. (23)

Investigaciones realizadas en Colombia hicieron posible generar un banco de ADN, de manera que exista la posibilidad de acceder al material genético para investigaciones moleculares de malformaciones congénitas; a través del hisopado se obtienen miles de células que se desprenden de la boca, lengua y mejilla, las cuales contienen la cantidad necesaria de ADN para las pruebas moleculares, como la determinación de una filiación o identificación de un individuo. (24)

En estudios ultrasonográficos tempranos, realizados en México entre 16 y 20 semanas, fue posible diagnosticar tempranamente un caso de Acondroplasia Heterocigótica clásica, lo que evidencia a través del mismo una imagen de cráneo prominente con base pequeña, frente amplia y nariz en silla de montar. (25)

Investigaciones realizadas en Chile reportan la utilidad de la ultrasonografía 3d (US3D) y el doppler color (DC) en el diagnóstico de la fisura labio palatina (FLP), al ser esta la malformación facial más común al afectar a 1,8/1000 nacimientos. En sus inicios, la ultrasonografía 2d (US2D) diagnosticaba este defecto en 5,3 % de los casos, siendo actualmente el 71,5-95 %. La detección prenatal de (FLP) disminuye el impacto psicológico que provoca en los padres al nacer el niño. Por otra parte, la utilidad de la modalidad doppler color se basa en la capacidad de detección de flujo de líquido amniótico entre la cavidad nasal y oral a través del defecto anatómico durante la espiración o inspiración fetal. (26)

Durante los últimos 50 años han surgido grandes avances en la embriología, teratología, biología reproductiva, genética y epidemiología, que han proporcionado a los científicos y médicos una mejor

perspectiva sobre las causas de las malformaciones congénitas. Sin embargo, en algunos casos todavía no es posible proporcionar a las familias de niños con estos defectos una causa y diagnóstico definitivo y, por ende, un pronóstico preciso. Bajo este paradigma, la prevención primaria debe ser considerada como el objetivo principal de toda acción de salud en este campo. (27)

La dismorfología es una subespecialidad que comprende los aspectos clínicos, que permiten plantear el diagnóstico de síndromes a partir de rasgos faciales peculiares asociados a otras malformaciones congénitas; sobre la base a una detallada descripción clínica la dismorfología permite sustentar el diagnóstico, después de considerar otras posibilidades de diagnósticas. (28)

Estudios realizados en Chile sobre el impacto económico de la prematuridad y las malformaciones congénitas compatibles con la vida evidencian que el costo es mayor al contemplado a prestaciones a todo evento ascendiendo \$30 967 180 pesos chilenos, representando el día-cama su componente más significativo. (29)

Investigaciones realizadas en Colombia le atribuyen gran importancia a la intervención del equipo de salud multidisciplinario, responsable de modificar el pronóstico de los defectos, ya sea positiva o negativamente. (30)

Importante la consideración de los problemas funcionales o estéticos a corto y largo plazo. Estos

trastornos incluyen dificultades en la alimentación al nacer, debido a problemas con el cierre oral, la deglución puede encontrarse alterada, ocasionando paso del material deglutido hacia la cavidad nasal y broncoaspiración, dificultades de audición, debido a anomalías en la musculatura del paladar y las dificultades del habla, debido a la fuga nasal y problemas de articulación de la palabra. (31)

Actualmente se aplican innovadoras alternativas de tratamiento, tales como: ortopedia tridimensional, distracción osteogénica alveolar, plasma, rico en factores de crecimiento y coronas telescópicas, en aras de mejorar el desarrollo de la oclusión, la dicción y el crecimiento de los maxilares en pacientes con labio y paladar hendido, que han recibido tratamiento quirúrgico en épocas tempranas de la vida. (9)

## CONCLUSIONES

Existen múltiples investigaciones científicas que reportan la fisura labio palatina como uno de los defectos congénitos faciales más frecuentes; en su diagnóstico resulta de gran utilidad la ultrasonografía 3D y doppler color. Existen innovadoras alternativas de tratamiento: ortopedia tridimensional; distracción osteogénica alveolar; plasma, rico en factores de crecimiento, y coronas telescópicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Geland G. *Uber das Austerbern der Naturwaker* Leipzig: Verlag Friedrich Fleicher; 1968. p. 1-3.
2. Ortiz Almeralla M, Frago G, Cardiel Marmolejo L, Rojas C. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. (Spanish). *Revista Mexicana de Pediatría* [revista en Internet] 2003, Mayo [citado 31 de octubre 2014]; 70(3): 128-131. Available from: [MedicLatina](#).
3. Sadler T W. Langman. *Embriología Médica*. 9na ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2005 p. 157-176.
4. OMS. Reporte sobre Mortalidad Perinatal. Series de Informes Técnicos No 438. Ginebra: OMS [en línea]; 1970 [citado 31 de octubre 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/es/>
5. Bronberg R, Gutiérrez Redomero E, Alonso M, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y condición socioeconómica: el caso de la Argentina. (Spanish). *Revista Panamericana de Salud Publica* [revista en Internet] 2012, Junio [citado 31]; 31(6): 469-475. Disponible en: [MedicLatina](#).
6. Zarante A, Gracia G, Zarante I. Evaluación de factores de riesgo asociados con malformaciones congénitas en el programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas (ECLAMC) en Bogotá entre 2001 y 2010. (Spanish). *Universitas Médica* [revista en Internet] 2012, Enero [citado 31 de octubre del 2014]; 53(1): 11-25. Disponible en: [MedicLatina](#)
7. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2013 [en línea]. La Habana 2014 [citado 31 de octubre 2014]. ISSN: 1561- 4425. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2014/05/anuario-2013-esp-e.pdf>.
8. Palafox D, Ogando Rivas E, Herrera Rodríguez D, Queipo G. Malformaciones craneofaciales. De las bases moleculares al tratamiento quirúrgico. *Rev Med Hosp Gen Méx* [revista en Internet] 2012 [citado 31 de octubre del 2014]; 75(1): 50-9. Disponible en: [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)
9. Bedón Rodríguez M, Villota González L. Labio y paladar hendido: tendencias actuales en el manejo exitoso. (Spanish). *Archivos De Medicina* (1657-320X) [revista en Internet] 2012, Enero [citado 31 de octubre 2014]; 12(1): 107-119. Disponible en: [MedicLatina](#).

10. Stanley W, Villagrán D, Cardemil F. Ultrasonografía 3d en la evaluación del labio leporino. Serie clínica. (Spanish). Revista Chilena De Obstetricia y Ginecología [revista en Internet] 2009 [citado 31 de octubre 2014]; 74(5): 311-314. Disponible en: [MedicLatina](#).
11. Flores Nava G, Pérez Aguilera T, Pérez Bernabé M. Malformaciones congénitas diagnosticadas en un hospital general. Revisión de cuatro años. (Spanish). Acta Pediátrica de México [revista en Internet] 2011, Marzo [citado 31 de octubre 2014]; 32(2): 101-106. Disponible en: [MedicLatina](#).
12. Santana JC. Atlas de Patología Bucal [en línea]. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 p 19-23 [citado 31 de octubre 2014]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/atla\\_cancerbuc/atlas-completo.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/atla_cancerbuc/atlas-completo.pdf).
13. Katzen J, McCarthy J. Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia. Otolaryngologic Clinics of North America [revista en internet] 2000, Diciembre [citado 31 de octubre 2014]; 33(6): 1257. Disponible en: [MEDLINE Complete](#).
14. Franceschetti A, Klein D. The mandibulo-facial dysostosis. A new hereditary syndrome. Acta Ophthalmologica Copenhagen 1949; 27: 143- 224.
15. Lonai P, Orr- Urtreguer A. Homeogenes in mammalian development and the evolution of the cranium and central nervous system. FASEB J [revista en internet] 1990, Diciembre [citado 31 de octubre 2014]; 4(5): 1437- 44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1968407>.
16. Aviña Fierro J, Tastekin A. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas. Revista Mexicana De Pediatría [revista en internet] 2008 [citado 31 de octubre 2014]; 75(2): 71-74. Disponible en: [MedicLatina](#).
17. Vila Morales D. Propuesta de teorías integradoras para la cefalogénesis y sus malformaciones. Rev Cubana Estomatol [revista en internet] 2013 [citado 31 de octubre 2014]; 50(1): 70-93. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072013000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072013000100006&lng=es).
18. Ugarte Velarde P. Malformaciones Congénitas Músculo Esqueléticas. (Spanish). Revista Horizonte Médico [revista en internet] 2010 [citado 31 de octubre 2014]; 10(1): 60-67. Disponible en: [MedicLatina](#).
19. Aviña Fierro J, Colonnelli Barba G. Síndrome Holt-Oram asociado con anomalías faciales. Informe de un caso. (Spanish). Revista Médica Del IMSS [revista en internet] 2010 [citado 31 de octubre 2014]; 48(6): 657-659. Disponible en: [MedicLatina](#).
20. Arteaga Vázquez J, Luna Muñoz L, Mutchinick O. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. (Spanish). Salud Pública de México [revista en internet] 2012 [citado 31 de octubre 2014]; 54(6): 579-586. Disponible en: [MedicLatina](#).
21. Charry I, Castaño Castrillon JJ, Gómez BJ, Higuera J, Mateus GL et al. Caracterización de los pacientes con labio y paladar hendido y de la atención brindada en el hospital infantil universitario de manizales (colombia), 2010. (Spanish). Archivos de Medicina (1657-320X) [revista en internet] 2012 [citado 31 de octubre 2014]; 12(2): 190-198. Disponible en: [MedicLatina](#).
22. Zavala E, Juárez Nieto O. Enfermedades otológicas en pacientes con síndromes genéticos y malformaciones congénitas: experiencia en el Hospital Juárez de México. (Spanish). Anales De Otorrinolaringología Mexicana [revista en internet] 2010 [citado 31 de octubre 2014]; 55(3): 97-100. Disponible en: [MedicLatina](#).
23. Saro Servando E, López Hechavarría Z, Pérez Núñez H, Cuba Marrero J, Navarro Alemán R. Comportamiento de las interrupciones de embarazos por malformaciones congénitas del sistema nervioso central. (Spanish). Panorama. Cuba y Salud [revista en internet] 2000, Diciembre [citado 31 de octubre 2014]; 6(2-3): 32-34. Disponible en: [MedicLatina](#).
24. Vila M, Herrera M, García N, Guzman A. Alfa- proteína sérica materna y malformaciones congénitas en villa clara. Medicentro [revista en internet] 2003 [citado 31 de octubre 2014]; 7(4Supl1): 70-73. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/issue/view/38>.
25. Zarante I, Palacios A, Henao J, Avala P, Salazar M, Cadena P et al. Descripción de la muestra del banco de ADN de recién nacidos con malformaciones congénitas. (Spanish). Universidad Médica [revista en internet] 2009 [citado 31 de octubre 2014]; 50(3): 302-310. Disponible en: [MedicLatina](#).
26. Muñoz I. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas musculoesqueléticas. (Spanish). Anales De Radiología, México [revista en internet] 2004 [citado 31 de octubre 2014]; 3(2): 131-134. Disponible en: [MedicLatina](#).
27. Pombo I, García Manero M, Mazaira J, Royo P, Alcázar JL. Papel de la ecografía tridimensional en obstetricia. Rev Med Univ Navarra [revista en internet] 2005 [citado 31 de octubre 2014]; 49(4): 17-22. Disponible en: [www.unav.es/revistamedicina/49\\_4/paginas17-22.pdf](http://www.unav.es/revistamedicina/49_4/paginas17-22.pdf)

28. Salinas Torres V, Gutiérrez Padilla J, Angulo Castellanos E, Navarro Ibarra R. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en el estado de Jalisco. (Spanish). *Perinatología Y Reproduccion Humana* [revista en internet] 2012 [citado 31 de octubre 2014]; 26(4): 1-2. Disponible en: [MedicLatina](#).
29. Aviña Fierro J, Tastekin A. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas. *Revista Mexicana de Pediatría* [revista en internet] 2008 [citado 31 de octubre 2014]; 75(2): 71-74. Disponible en: [MedicLatina](#).
30. Salinas P, Albornoz V, Erazo B, Catalán M, Hübner G, Fernández B et al. Impacto económico de la prematurez y las malformaciones congénitas sobre el costo de la atención neonatal. (Spanish). *Revista Chilena De Obstetricia Y Ginecología* [revista en internet] 2006 [citado 31 de octubre 2014]; 71(4): 234-238. Disponible en: [MedicLatina](#).
31. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52.744 nacimientos en tres ciudades colombianas. (Spanish). *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud* [revista en internet] 2010, Marzo [citado 31 de octubre 2014]; 30(1): 65-71. Disponible en: [MedicLatina](#).