

Información Importante

La Universidad Santo Tomás, informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan **finalidad académica**, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, la Universidad Santo Tomás informa que “los derechos morales sobre documento son propiedad de los autores, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.”

Bibliotecas Bucaramanga
Universidad Santo Tomás

**CARACTERÍSTICAS FACIALES Y CEFALOMÉTRICAS DE
PACIENTES CON LABIO Y PALADAR HENDIDO NO
SINDROMICO Y SUS FAMILIARES SIN LPH ATENDIDOS EN
LAS CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS DE LA USTA: ANALISIS
PRELIMINAR**

**Trabajo de grado para optar al Título de
Especialista en Ortodoncia**

Albert Leonardo Peña Santamaría, Vanessa Vermi Torrealba

Director

**Ethman Ariel Torres Murillo
Odontólogo Especialista en Ortodoncia**

Co-director

**Laura Viviana Herrera Sandoval
Bacterióloga, M.Sc**

Asesor internacional

**Oscar Roberto Flores
Bacteriólogo M.Sc, Ph D. (c)**

**Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División de Ciencias de la Salud
Facultad de Odontología
Especialización en Ortodoncia
2014**

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

I.INTRODUCCIÓN.....	7
A. Objetivos.....	9
1. <i>Objetivo General</i>	9
2. <i>Objetivos Específicos</i>	9
3. <i>Hipótesis</i>	9
II.MARCO TEÓRICO.....	10
A. Generalidades.....	10
1. <i>Aspectos epidemiológicos</i>	10
2. <i>Etiopatogenia</i>	10
3. <i>Aspectos clínicos</i>	11
a. <i>Clasificación</i>	12
b. <i>Características fenotípicas</i>	12
4. <i>Análisis cefalométrico</i>	12
5. <i>Antecedentes de Investigación</i>	13
6. <i>Genes IRF6 yBMP4</i>	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
A. Tipo de Estudio.....	18
B. Selección y Descripción de Participantes.....	18
1. <i>Población</i>	18
a. <i>Casos</i>	18
b. <i>Controles</i>	18
2. <i>Muestra</i>	18
3. <i>Muestreo</i>	18
4. <i>Criterios de selección</i>	19
a. <i>Casos</i>	19
b. <i>Controles</i>	19
C. Información técnica.....	19
1. <i>Instrumento para la recolección de Datos</i>	19
2. <i>Procedimiento de Investigación</i>	19
A. <i>Selección de pacientes</i>	19
B. <i>Determinación de características fenotípicas</i>	20
2. <i>Otras muestras</i>	20
D. Análisis y Procesamiento de los Datos.....	20
1. <i>Variables para el análisis del Problema de Investigación</i>	20
a. <i>Variable dependiente</i>	21
b. <i>Variables independientes</i>	21
2. <i>Control de Sesgos</i>	23
3. <i>Plan de Análisis</i>	24

<i>a. Prueba piloto.....</i>	24
<i>b. Procesamiento de la información.....</i>	24
<i>c. Análisis de la información.....</i>	24
E. Consideraciones Bioéticas.....	25
IV. RESULTADOS.....	26
A. Análisis descriptivo.....	26
B. Evaluación de la normalidad de variables continuas.....	26
C. Análisis de correlación.....	28
D. Análisis Bivariado.....	29
E. Análisis multivariado.....	30
1. Evaluación del modelo.....	30
V. DISCUSION.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. RECOMENDACIONES.....	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
APENDICE	
A: Instrumento para la recolección de datos.....	43
B: Consentimiento informado.....	45
C: Operacionalización de variables.....	48
D: Análisis de correlación.....	53

Lista de Figuras.

Figura 1: <i>Fotografía de frente</i>	22
Figura 2: <i>Fotografía de perfil</i>	22
Figura 3: <i>Trazo Cefalométrico</i>	22
Figura 4: <i>Distribución de los valores de Cogn</i>	28
Figura 5: <i>Distribución de los valores de Nperpa</i>	28

Lista de tablas

Tabla 1. Descripción de las investigaciones realizadas en pacientes con LPH en diferentes poblaciones.....	13
Tabla 2. Descripción de la asociación de algunos genes de pacientes con LPH no sindrómicos estudiados en diferentes poblaciones.....	15
Tabla 3. Variables cefalométricas de los casos y controles.....	21
Tabla 4: Variables faciales en casos y controles	21
Tabla 5: Características sociodemográficas de los casos y controles de estudio.....	26
Tabla 6: Prueba de normalidad para las variables de estudio según la prueba de ShapiroWilk.....	27
Tabla 7: Coeficiente de Correlación de las características cefalométricas y faciales en el estudio.....	29
Tabla 8: Características cefalométricas y faciales de los casos y controles del estudio.....	30
Tabla 9: Modelo de Regresión Logística. Predictores de LPH.....	32

RESUMEN

El Labio y Paladar Hendido (LPH) se conoce como un defecto embriológico originado durante la formación de la cara; generalmente acontece entre la cuarta y séptima semana de gestación, su etiología ha sido asociada a diversos factores como genéticos y ambientales.

Objetivo: Este estudio de casos y controles comparó las características faciales y cefalométricas de pacientes con labio y paladar hendido no sindrómico y sus familiares sin LPH atendidos en las clínicas odontológicas de la Universidad Santo Tomas (USTA).

Materiales y métodos: Para ello se seleccionaron 20 casos de pacientes con LPH no sindrómicos y 37 controles que correspondían a sus núcleos familiares. La mediana de edad en los casos fue de 10 años (Rango 5-25 años) y en los controles fue de 30 años (Rango 3-60 años). Para establecer la asociación entre el desenlace en estudio y las demás características evaluadas, se realizó un análisis bivariado. **Resultados:** de las 19 mediciones evaluadas, 7 presentaron asociación estadísticamente significativa con el LPH. En el presente estudio no se identificó correlación alguna en las mediciones evaluadas.

Conclusiones: Se evidenció además la presencia de LPH con estratos socioeconómicos bajos. En relación a las características cefalométricas los perfiles cóncavos, la hipoplasia maxilar y el labio superior corto se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con LPH que en el grupo control.

Palabras Claves: Labio y Paladar Hendido, características faciales, características cefalométricas.

ABSTRACT

The Cleft Lip and Palate (CLP) is known as an embryological defect caused during the formation of the face; usually occurs between the fourth and seventh week of gestation etiology has been linked to various factors such as genetic and environmental. **Aim:** This case-control study compared facial and cephalometric characteristics of patients with non-syndromic cleft lip and cleft palate and their family members without CLP attended in dental clinics Santo Tomas University (USTA). **Materials and Methods:** These 20 cases of patients with CLP nonsyndromic and 37 controls matched to their forming households were selected. The median age of cases was 10 years (range 5-25 years) and controls was 30 years (range 3-60 years). **Results:** To establish the association between the outcome under study and the other assessed features a bivariate analysis of the 19 measures evaluated, seven had statistically significant association with the LPH was performed. In the present study, no correlation was identified some measurements evaluated. **Conclusion:** LPH with lower socioeconomic strata was evident. In relation to cephalometric features concave profiles, maxillary hypoplasia and short upper lip occurred more frequently in patients with LPH with the control group.

Key words: cleft lip and cleft palate, facial characteristics, cephalometric characteristics.

I. INTRODUCCIÓN

El Labio y Paladar Hendido (LPH) es un defecto embriológico producido durante la formación de la cara; generalmente ocurre entre la cuarta a la séptima semana de gestación con la migración de las células de la cresta neural y los procesos de fusión nasales, mediales y maxilares.(1) Es en ese momento, cuando se presenta la fusión incompleta y la formación de una hendidura que afecta estructuras tales como el labio superior, la premaxila, el paladar duro, el paladar blando y el piso de la cavidad nasal. (1) Esta alteración termina por afectar a quienes la presentan en diversos aspectos funcionales, estéticos y psicológicos dado que los daños tisulares involucran varios tipos de tejidos y estructuras.

A nivel de tejidos blandos, se evidencia deformidad nasal con nariz ancha y aplanada, disminución de la vía aérea así como alteraciones en la oclusión y la fonación. (2).La consecuencia del selle incompleto de estas estructuras produce efectos en el habla, la respiración, la masticación, la deglución y la audición (3); traducidas en alteraciones graves en la salud oral y la integración social de los pacientes (4)

La prevalencia de LPH presenta variaciones importantes según el origen geográfico de las poblaciones. Algunas de las referencias epidemiológicas más relevantes son las poblaciones caucásicas con prevalencia entre 1:800 y 1:1000 nacidos vivos (3,5,6), en poblaciones asiáticas o amerindias se observan las mayores frecuencias (1:500 o más) (7), y poblaciones africanas 1:2500 nacidos vivos, dependiendo de factores étnicos, origen geográfico y nivel socioeconómico (7). En la población colombiana se ha observado una prevalencia de 1 por cada 500 y 1 por cada 1000 nacidos vivos (3), dependiendo de la zona geográfica y el nivel socioeconómico (8).

Por las características clínicas y epidemiológicas de esta alteración, así como el impacto en el desarrollo físico y psicosocial de los pacientes, es necesario crear perfiles demográficos que nos permitan entender un poco más el curso de esta alteración, con el fin de que las intervenciones y tratamientos que involucran el campo de acción clínica del ortodoncista sean resultado de un trabajo multidisciplinario (9).

El LPH ha mostrado ser de etiología heterogénea y compleja, lo que dificulta la comprensión del curso natural de la alteración. Aproximadamente, 30% de los casos están asociados a síndromes como el síndrome de van der Woude(5), síndrome de Apert, y el otro 70% de los casos en la población es no sindrómica. Para los casos no sindrómicos su origen ha sido asociado a múltiples causas derivadas de la interacción entre factores genéticos y ambientales (3,10), siendo estos últimos el déficit de vitaminas, el tabaco, algunos medicamentos y la ingesta de alcohol durante el primer trimestre del embarazo, entre otros (4,5,8,11–13).

Las investigaciones sobre esta entidad sugieren el estudio detallado de aspectos genotípicos y fenotípicos de las poblaciones con el fin de desarrollar perfiles geográficos que permitan conocer la naturaleza de la presentación clínica. A pesar de que ya se han establecido las principales alteraciones craneofaciales, para el ortodoncista representa un gran desafío realizar el tratamiento en estos pacientes y resulta apremiante conocer las características

principales de la poblaciones tratadas. En Colombia, se han realizado estudios de caracterización fenotípica (14,15) separadamente se han evaluado algunos de los genes candidatos en LPH tales como el MSX-1 (8). Sin embargo, a pesar de los múltiples casos reportados en la región, no existen estudios que evalúen la relación que pueda existir entre las características fenotípicas de los pacientes con LPH y sus familiares y que puedan orientar su asociación biológica y el diagnóstico temprano de esta alteración en pacientes con LPH en Santander.

Con base en lo expuesto anteriormente surge la pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre las características cefalométricas y faciales de pacientes con LPH no sindrómico y sus familiares sanos atendidos en las clínicas odontológicas de la USTA?

Por otra parte, desde el punto de vista genético, los estudios son consistentes con que uno o varios loci, ejercen efectos importantes sobre la expresión fenotípica del LPH. Sin embargo, no ha sido posible identificar ninguna alteración o perfil de alteraciones genéticas como necesarias para la aparición del defecto de cierre en común. Por tanto, la evidencia científica apunta cada vez más hacia la caracterización genotípica y fenotípica de las diversas poblaciones como una herramienta importante en el conocimiento del curso natural de la enfermedad, el diagnóstico e incluso el tratamiento de ortodoncia. Por lo anteriormente expuesto, el presente estudio será un análisis preliminar de la relación de las características fenotípicas entre los dos grupos de estudios (casos y controles) y posteriormente las características más relevantes deberán ser asociadas a alguna alteración genotípica, este estudio resulta pertinente para en el ámbito clínico del especialista y sus resultados serán un aporte importante y novedoso a las escasas investigaciones que sobre LPH se desarrollan en nuestra región.

La importancia de la ejecución de este trabajo de investigación, está basada en la necesidad de determinar las características fenotípicas de los pacientes con LPH no sindrómico y elaborar los perfiles faciales de la población atendida en la Clínica de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás de Bucaramanga, realizando un diagnóstico temprano que nos permitirá identificar de manera oportuna las posibles alteraciones que puedan presentarse y de esta manera definir un tratamiento adecuado para cada paciente y que vaya orientado a tratar la alteración que este presente.

De este modo, será posible contar con información propia de la región, conocer mejor a los pacientes y su núcleo familiar, al igual que establecer posibles características faciales que permitan tener predictores que aunado a factores ambientales o genéticos el riesgo de presentar una hendidura facial en próximas generaciones de la familia se incremente.

Los resultados del presente estudio, representaran un importante avance en el conocimiento del diagnóstico y que conlleven a tomar decisiones más oportunas en los planes de tratamientos de pacientes con LPH en la población atendida en la Clínica de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás de Bucaramanga y aportaran a la línea de investigación herramientas para continuar con estudios de mayor alcance.

I.A. Objetivos

1. Objetivo General

Comparar las características cefalométricas y faciales de pacientes con LPH no sindrómico y sus familiares sin LPH atendidos en las clínicas odontológicas de la Universidad Santo Tomás.

2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con LPH y sus familiares.
- Obtener las características faciales propias de pacientes con LPH y compararlos con los controles seleccionados en el presente estudio.
- Establecer la relación de las características cefalométricas y faciales entre pacientes con LPH no sindrómico y sus familiares sin LPH.

3. Hipótesis

H0: No existe asociación entre las características faciales y cefalométricas entre los paciente con LPH no sindrómico y su núcleo familiar.

HI: Existe asociación entre las características faciales y cefalométricas entre los paciente con LPH no sindrómico y su núcleo familiar.

II. MARCO TEÓRICO

A. Generalidades

Las hendiduras orofaciales no sindrómicas las cuales incluyen labio hendido, labio y paladar hendido o paladar hendido comprometen un rango de desórdenes que afectan el labio y el paladar y causan efectos en el habla, la audición, la apariencia, la cognición y pueden tener efectos adversos de larga duración en la salud y la integración social. (4)

1. Aspectos epidemiológicos

El LPH es una alteración que puede estar aislada, o asociada a síndromes. Para los casos no sindrómicos, su aparición está relacionada con múltiples causas derivadas de la interacción entre factores genéticos y ambientales; factores tales como el déficit de vitaminas, el tabaco, algunos medicamentos y la ingesta de alcohol durante el primer trimestre del embarazo, entre otros; influyen significativamente en el desarrollo de esta malformación (4,5,8,11–13).

En adición a las hendiduras aisladas, existen alrededor de 300 síndromes reconocidos que incluyen hendidura del paladar como una de sus características. (2) la forma sindrómica más común de labio y/o paladar hendido es el síndrome de Van der Woude que representa aproximadamente el 2% de todos los casos de LPH y su incidencia es de 1:35000 a 1:100000 en poblaciones blancas. (13) Existen otros síndromes asociados, tales como el síndrome de Apert, síndrome de Treacher Collins, microsomía hemifacial, Pierre Robin(16), síndrome de Kallmann, síndrome de Gorlin(13), síndrome de Edwards o Trisomía 18 y la Trisomía 13 (9),entre otros.

En Colombia se ha reportado prevalencias de LPH de 1:1000 nacidos vivos (16,17) y dependen de factores tales como la zona geográfica y el nivel socioeconómico (8). En un estudio realizado en el Instituto Materno Infantil en Bogotá se observó una prevalencia de 1:1422 nacidos vivos.(18) En Sur América se ha reportado una prevalencia de 0,87:1000 (19). En poblaciones asiáticas o amerindias se han reportado las mayores prevalencias, 1:500 nacidos vivos (7), seguida de poblaciones caucásicas con prevalencia entre 1:800 y 1:1000 nacidos vivos (5)(6). Siendo las poblaciones africanas, las que menores índices de prevalencia reportan 1:2500 nacidos vivos (7).

2. Etiopatogenia.

Las alteraciones en el desarrollo normal de la cara durante el proceso embrionario, son manifestadas clínicamente como malformaciones que afectan las estructuras dentales y orofaciales (1). La formación de la cara ocurre durante la etapa temprana de desarrollo embrionario, guiada mediante un control genético complejo, en el que un grupo de células madre provenientes de la cresta neural migran hacia áreas específicas donde se mezclan con las células mesodermas; la proliferación de las células de la cresta neural es la responsable de la formación de tejidos alrededor de la futura cavidad oral, del proceso

frontonasal y la de los procesos maxilares y mandibulares (1) seguidamente, estos procesos se unen y fusionan permitiendo completar la formación de la cara. La interacción entre las células de la cresta neural y el epitelio involucran proteínas producto de genes específicos, quienes instruyen las células a dividirse, a sufrir un proceso de apoptosis, a migrar, proliferar o a diferenciarse en grupos celulares específicos tales como osteoblastos, odontoblastos, condrocitos, y demás. (1)

El desarrollo embriológico del labio inicia hacia la sexta o séptima semana de gestación, comienza en el foramen incisivo y continúa en una dirección anterior para formar los alveolos alrededor de la fusión de la línea de sutura bilateral. El cierre inicia con la formación de la base nasal anterior y finalmente con el labio superior, luego se fusionan el segmento medial y los dos segmentos labiales laterales. (2)

El desarrollo embriológico del paladar se da hacia la octava o novena semana de gestación; antes de la formación del paladar, la lengua se ubica arriba y en el área de la cavidad nasal, el paladar esta vertical y posicionado a lado y lado de la lengua; alrededor de la séptima u octava semana de gestación, la lengua comienza a descender gradualmente y el paladar se ubica horizontalmente fusionándose primero en la premaxila y el foramen incisivo y continuando hacia atrás a lo largo de la sutura palatina, completando la fusión del paladar duro. El vómer forma la porción del septum nasal, moviéndose hacia abajo y fusionándose con la superficie superior del paladar duro, lo que completa la separación de la cavidad nasal continuando con la formación del velo de paladar y la úvula, culminando alrededor de la 12 semana de gestación. (2)

La etiopatogenia del LPH se encuentra asociado a factores tanto genéticos como ambientales, en diferentes estudios se han identificado SNPs en ciertos genes asociados a labio y palar no sindrómico donde los polimorfismos encontrados han sido diferentes dependiendo de la población de estudio lo que podría indicar que los factores ambientales tienen una injerencia en estas variaciones. (20)

3. Aspectos clínicos

a. Clasificación

Se han desarrollado diversos sistemas de clasificación del LPH; algunos de estos sistemas están basados en la morfología de la hendidura del labio y paladar, mientras otros están basados en principios embriológicos (21–24).

Dentro la clasificación morfológica se destacan la de Davis & Ritchie en 1922; la de Veau en 1931; la de Arturo Santiago en 1969; el sistema LAHSAL, propuesto por Kreins O en el año 2005 y la clasificación de Elnassry en 2007. (21)

En la clasificación embriológica sobresale la de Kernahan y Stark en 1958, la de Kernahan Striped en 1971; la clasificación de Kernahan modificada por Elshahy en 1973 y la clasificación de Friedman en 1991. (2,25)

Sin embargo el sistema que ha ganado la mayor aceptación universal ha sido el propuesto por Kernahan y Stark en 1958 (3), quienes recomendaron que las hendiduras son clasificadas basadas en el desarrollo embriológico con dos categorías básicas: hendidura del paladar primario y hendidura del paladar secundario con el foramen incisivo delimitando las dos hendiduras al mismo tiempo, la hendidura en el paladar primario puede ser completa, la cual se extiende a lo largo del labio, fosa nasal y alveolo hasta el foramen incisivo; si la hendidura no se extiende hasta el foramen incisivo, es considerada como incompleta.(2) Tanto la hendidura completa como la incompleta pueden ser unilateral (lado derecho o izquierdo) o bilateral.

b. Características Fenotípicas.

Los pacientes con LPH no sindrómicos presentan múltiples alteraciones en la morfología craneofacial (26–31) debido a variaciones en el desarrollo, que se ejecutan de manera anómala durante la formación de la cara (32), estas dependen de factores tales como la raza, el sexo, la severidad y el tipo de hendidura; hallándose alteraciones morfológicas en todas las regiones del complejo craneofacial.

Entre las características generales se puede observar lateralización del cráneo, huellas digitales más pequeñas y más sencillas (33,34) mayor ancho facial en pacientes con LPH con o sin fisura del alveolo, un mayor ancho de la distancia interorbital y de la cavidad nasal (32), un incremento en la altura facial inferior. Sin embargo, en algunos individuos afectados con LPH algunas veces se presenta solo una hendidura a nivel de la úvula, una hendidura palatina submucosa o pequeñas muescas en la cara externa del labio superior (32), presentándose como manifestación histológica primaria de la hendidura subepitelial el desarrollo incompleto o la interrupción de las fibras superiores del musculo orbicular de los labios que circunscribe la fisura labial.(32). Se observan también, asimetrías transversales de la cara y del esqueleto craneofacial en individuos con hendidura labio palatina completa unilateral, siendo el complejo nasomaxilar el más afectado (35), en pacientes con hendiduras unilaterales hay una desviación medial en el área canina del lado de la hendidura, de 1-2 mm (36) A nivel de tejidos blandos, se evidencia deformidad nasal con nariz ancha y aplanada, disminución de la vía aérea así como alteraciones en la oclusión y la fonación. A nivel esquelético, se observa una hipoplasia maxilar, con escaso desarrollo anteroposterior y transversal, debido a la presión que ejercen los tejidos cicatrizados sobre la premaxila, desarrollando generalmente patrones esqueléticos clase III. A nivel dental, se observan mordidas cruzadas, mordidas abiertas, rotaciones dentales, diastemas (ocasionados por agenesias dentales del lado de la hendidura), presencia de dientes supernumerarios o en posición ectópica(2).

4. Análisis cefalométrico.

El análisis cefalométrico es una herramienta diagnóstica empleada cotidianamente en la determinación de las características faciales y esqueléticas de los pacientes atendidos en ortodoncia, indicado en la planeación del tratamiento ortodóncico para determinar los objetivos del mismo. (37)

Desde su introducción en 1931 por Broadbent y Hofrath, en los Estados Unidos y Alemania respectivamente, la cefalometría ha sido una de las herramientas clínicas más importantes para el ortodoncista en el entendimiento del desarrollo y del crecimiento craneofacial gracias a la aplicación, estudio e interpretación del cefalograma. (38)

Han sido descrito diversos análisis tales como Downs, Steiner, Tweed, Rickets, Legan, Jarabak, Wits, Mc-Namara, Sassouni, Enlow, Bimler y demás desde la aparición de la cefalometria (37). Cada uno de los cuales establece mediciones puntuales para determinar las características esqueléticas específicas de cada paciente. En ellas se establecen medidas lineales y angulares, que comparadas con valores promedio según la investigación realizada por cada uno de los autores, determinan el tipo de crecimiento, tamaño y posición de los maxilares como la medida de la longitud maxilar y mandibular, relaciones esqueléticas por medio de la diferencia al ángulo ANB, el tipo de perfil midiendo la convexidad facial, y/o longitud de la cara tomando en cuenta la altura facial, entre otros.

5. Antecedentes de Investigación

Se han realizado numerosas investigaciones en diversas poblaciones evaluando las principales características fenotípicas (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de las investigaciones realizadas en pacientes con LPH en diferentes poblaciones.

Autor	Año	Población	Objetivo	Resultados
Nagasao T, et al	2008	Grupo de infantes de 5-8 años. Grupo adultos de 18-31 años.	Realizar el análisis morfológico de los perfiles y características nasales de pacientes con LPH.	El tip nasal de los dos grupos presento una punta nasal caída y redondeada (31)
Chaisrisookumporn N, Stella J, and Epker B	1995	30 pacientes con LPH	Proveer criterios de análisis antropométricos para la evaluación y el diagnóstico de las anomalías del tercio medio de la cara en pacientes adultos con LPH.	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas en el perfil del lado derecho y el izquierdo en cualquier tipo de hendidura (39)
Wenceslau C, Guion M, Richieri A	2014	356 pacientes con LPH	Describir las características clínicas y genéticas de pacientes con LPH.	Los grupos que presentaban labio hendido o paladar hendido no son tan diferentes de aquellos con Labio y paladar hendido a la vez. (40)

Autor	Año	Población	Objetivo	Resultados
Wu T, et al	2013	73 pacientes con LPH unilateral completa. Taipei, Taiwan	Evaluar las características craneofaciales en pacientes con LPH unilateral con pérdida congénita de dientes permanentes	Los pacientes con mayor severidad en la pérdida congénita de dientes presentan disminución en: altura facial anteroinferior, dimensión vertical del proceso alveolar maxilar y Overjet (26)
Liu R et al.	2011	48 Pacientes Chinos en dentición mixta con LPH unilateral completo	Analizar características morfológicas craneofaciales en pacientes con secuelas de LPH unilateral completa	Los pacientes con LPH presentaron disminución en la longitud de la base craneal, disminución en la longitud maxilar, retrusión maxilar, perfiles cóncavos. Incisivos maxilares y mandibulares retroinclinados (28)
Chavarriaga J y Gonzalez M.	2010	Revisión bibliográfica	Revisión de literatura para dar a conocer datos de prevalencia de LPH en diversas regiones del mundo.	Las diferentes tasas en la prevalencia de esta patología se deben a que la mayoría de las poblaciones resultan en la variación en las mezclas étnicas (3)
Rosenfeld S et al	2014	60 padres de niños con LPH atendidos en la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá	Determinar si las características fenotípicas faciales y de huellas dactilares de niños con LPH no sindrómicos están relacionadas con la presencia de LPH en su descendencia	Se encontraron diversas características relacionadas con la predisposición a la presencia de LPH no sindrómico en la descendencia de un individuo (41)
Cañon O, Gutierrez V	2006	83 padres y madres	Identificar en los padres las medidas cefalométricas que pueden ser usadas como predictores de la posibilidad de tener hijos con LPH	Se encontraron varias medidas cefalométricas diferentes en los grupos de estudio. Se podría sugerir una mayor injerencia genética materna en la morfología craneofacial (14)

Autor	Año	Población	Objetivo	Resultados
Cerón A et al	2010	919 pacientes con secuelas de LPH	Caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes con LPH que asistieron a la clínica NOEL de Medellín durante los años 1985-2003	50.3% de los casos fueron clasificados como LPH unilateral, 19.8% como bilateral. El 59% de la hendiduras estaban al lado izquierdo y el 41.3% al lado derecho (42)
Charry I et al	2010	Estudio de corte transversal en pacientes que asistieron a la clínica de LPH en el hospital Infantil universitario Rafael Henao Toro.	Registrar las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento de 118 pacientes con LPH atendidos en el Hospital Infantil Universitario Rafael Henao Toro	Se encontró mayor frecuencia del sexo masculino 55.1%. la frecuencia más alta se presentó para LPH grado III con 36.4% (9)

Nota: Descripción de las características sociodemográficas, faciales y cefalométricas encontradas en investigaciones realizadas en pacientes con LPH en diferentes poblaciones.

A nivel genético, se han realizado investigaciones actuales sobre LPH que están enfocadas en estudiar las bases genéticas en busca de mutaciones en loci o genes relacionados con el desarrollo embrionario permitiendo el avance de la alteración, por lo que numerosos estudios en búsqueda de genes candidatos han propuestos algunos como: IRF6, MSX1, MSX2, FOXE1, TBX10, TGFB3, JAG2, CLPTM1, TBX22, BMP4, TGFA, AXIN2 (20,43,44). Los estudios son consistentes con que uno, o unos pocos loci, ejerzan efectos importantes sobre la expresión fenotípica, a pesar de que no se ha identificado ningún gen concreto como necesario para la aparición del defecto de cierre. Si bien se conocen ampliamente sus características clínicas, existe una gran necesidad por esclarecer los principios genéticos y fenotípicos de la enfermedad, no obstante, los hallazgos han sido contradictorios y para su interpretación presentan como principal limitación las variaciones geográficas en la población, lo que evita esclarecer mutaciones puntuales o específicas en dichos genes (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de la asociación de algunos genes de pacientes con LPH no sindrómicos estudiados en diferentes poblaciones.

Genes estudiados	Asociaciones encontradas	Población	Autor/Año
MSX1	Mutaciones puntuales en este gen contribuyen aproximadamente al 2% de los casos. La asociación más significativa con LPH fue encontrada en el SNP rs6446693 y el SNP rs1907998 del gen MSX1.	Población de estonia del norte	Jagomägi T, et al, 2010

Genes estudiados	Asociaciones encontradas	Población	Autor/Año
BMP4	El polimorfismo se asoció significativamente con el riesgo de LPH no sindrómico.	En niños chinos	Jian-Yan Lin, et.al 2008
	Los haplotipos CT, TT y TTT mostraron asociación con LPH no sindrómico.	En niños chilenos	Jose Suazo, et.al. 2009
TBX22	Se asocia con la elevación y la fusión del paladar y su expresión fue reportada justo antes de la desaparición de la fusión palatina.	Pacientes Tailandeses y Ucranianos	P.N. Kantaputra, et.al. 2011
TGFB3	Este polimorfismo no tiene ninguna influencia en la estructura de los haplotipos que mostraron asociación con LPH no sindrómico, la transmisión de este gen fue menor de lo esperado y solo se observó para SNPs rs2268625-rs3917201	Población chilena	José Suazo, et.al. 2009
TGFA	Cuando la función del ligando del TGFA con el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF) es alterado la diferenciación y proliferación de las células epiteliales palatina serán afectadas lo cual puede resultar en una hendidura oral	Población china	Ya Shena, et.al. 2009
JAGGED2	La interacción entre el JAGGED2 y el IRF6 durante la diferenciación del epitelio oral es esencial para la fusión palatina, se observó específicamente en SNPs rs11624283 del JAG2	Pacientes de Estonia del Norte	Jagoma"gi T, Nikopensius 2010
AXIN2	La co-localización de las proteínas AXIN2 y IRF6 se encontraron principalmente en el desarrollo de paladar secundario, nasal, oral, y el epitelio del ojo. En el estudio se corroboró que la expresión del AXIN2 es más intensa en el mesénquima subyacente al epitelio oral y dental y su asociación se observó en todas las poblaciones.	Estados unidos, Argentina, Guatemala, España, Hungría, Turquía, Beijing, Shanghai, e India	A. Letra, B. Bjork, et.al, 2012

Nota: descripción de los resultados de la asociación de genes participantes en la formación de la cara de pacientes con LPH no sindrómicos estudiados en diferentes poblaciones.

6. Genes IRF-6 Y BMP-4

Dentro de los estudios experimentales para determinar los factores asociados a Labio y paladar hendido no sindrómico los más comunes son los realizados en ratones knockout, de los cuales los resultados han propuesto algunos genes candidatos como la Proteína Morfogenética Ósea 4 (BMP4) y el Factor Regulador de Interferón 6 (IRF6) estimando que

cuando existen variaciones en este ultimo la asociación con labio y paladar hendido no sindrómico (LPHNS) es del 12 al 17%.

Por otro lado, la BMP4 forma parte de la familia del factor de crecimiento beta que se encuentra asociado a la mayor parte de la morfogénesis ósea como la regulación de osteoblastos y diferenciación de condrocitos, la formación de hueso, y el desarrollo craneofacial así como también de las extremidades, experimentos ha demostrado que tiene un papel importante en el cierre del paladar primario y el labio superior en embriones de pollo (20)

En diferentes investigaciones se ha dado a conocer que la BMP4 es expresado en el ectodermo facial de ratones específicamente en las alas nasales y procesos maxilares esto sugiere que BMP4 regula la fusión de los labios, sin embargo, en humanos se existen pocos estudios sobre el rol de BMP4, se han encontrado mutaciones en estudios de casos pares-tríos (16,20)

Por otra parte, el gen IRF6 conocido por su nombre oficial como factor regulador de interferón 6, es un gen que juega un rol muy importante en el desarrollo oral y maxilofacial proporciona instrucciones para hacer una proteína esencial en el desarrollo temprano. (45) Comenzó a ser estudiado luego que se encontraron mutaciones de este en pacientes con el Síndrome de Van der Woude caracterizados con Labio y paladar hendido y en el síndrome pterigiopopliteal, no obstante, estudios han evaluado el papel del IRF en fisuras no sindrómicas mostrando una fuerte asociación (32)

Se estima que la importancia del IRF6 radica luego de que investigaciones se observaran niveles muy altos de mRNA IRF6 en la fusión del borde medial del paladar, en gérmenes dentarios, folículos pilosos, genitales y en la piel, señalando que una haploinsuficiencia de IRF6 alteraría el desarrollo orofacial lo que podría conllevar a la formación del fisuras labiales con o sin paladar hendido(45)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles, dado que se incluyeron en la población de estudio dos grupos: los casos fueron individuos que presentan diagnóstico de LPH no sindrómico y como controles se incluyeron personas que cumplían con los criterios de inclusión como los progenitores y hermanos que no presentaban la alteración, con el fin de establecer la relación entre las características fenotípicas de los grupos.

B. Selección y descripción de participantes

1. Población.

a. Casos

Se tomaron como casos personas atendidas en la Clínica de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás de Bucaramanga que presentaban secuela de Labio y Paladar Hendido no sindrómico, que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión.

b. Controles

El grupo control estuvo conformado por individuos que correspondían a familiares en primer y segundo grado de consanguinidad de los pacientes con LPH no sindrómicos incluidos en el estudio. De este modo estuvieron incluidos en los controles solo padre y/o madre y hermano(a) sin alteraciones sindrómicas y que además cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

2. Muestra

La muestra estuvo compuesta por un total de 57 personas que acudían a consulta en la Clínica de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás de Bucaramanga y que decidieron participar en el estudio; de los cuales 20 participantes fueron diagnosticados con LPH no sindrómico y 37 eran familiares de los pacientes con LPH no sindrómicos. Del total de casos, se obtuvieron 16 casos tríos, conformados todos por un paciente LPH no sindrómico, uno de sus progenitores y un hermano, 2 casos dúos, 1 caso sin controles y 1 caso con tres controles por contar con la disponibilidad el padre, la madre y el hermano.

3. Muestreo

El tipo de muestreo de este estudio fue no probabilístico por conveniencia.

4. Criterios de selección

a. Casos

- **Criterios de inclusión**

Pacientes con LPH no sindrómico.

Podían pertenecer a cualquier estrato socioeconómico, escolaridad, y procedencia.

- **Criterios de exclusión**

Pacientes LPH con padres o hermanos sindrómicos.

Pacientes con historia de trauma facial que implique cirugía reconstructiva relacionada a este.

Pacientes LPH no sindrómico en estado de gestación.

b. Controles

- **Criterios de inclusión**

Familiares en primer grado de consanguinidad (padre y/o madre) de pacientes con LPH incluidos en la investigación.

Progenitor y hermano(a) no sindrómico

Podían pertenecer a cualquier estrato socioeconómico, escolaridad, y procedencia.

- **Criterios de exclusión**

Familiares que hayan sufrido algún trauma facial y que se hayan realizado cirugías estéticas faciales y/o con presencia de cicatrices en la cara asociadas al mismo.

Familiares con antecedentes de anomalías craneofaciales y/o que hayan sufrido parálisis facial.

Familiares en estado de gestación.

C. INFORMACIÓN TÉCNICA

1. Instrumento para la recolección de datos.

Se utilizó un formato de encuesta donde se recolectó la información de cada caso y cada control con las variables determinadas en el estudio (Apéndice A).

2. Procedimiento de investigación.

a. Selección de pacientes.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se asistió a la clínica de la USTA de la sede de Floridablanca. Los pacientes fueron indagados inicialmente para establecer el

cumplimiento de los criterios de selección y posteriormente se procedió a socializarles la información general del proyecto y la obtención del consentimiento informado (Ver Apéndice B). Para la selección de los pacientes se solicitó la autorización a Dirección de Clínicas y a Coordinación de la especialización en ortodoncia de la Universidad Santo Tomás.

b. Determinación de características fenotípicas.

Los pacientes fueron citados en un centro de atención especializado de la ciudad. Allí, se registró inicialmente la información sociodemográfica de los pacientes en el Apéndice A.

Las características fenotípicas fueron determinadas a través de la medición de valores lineales y angulares descritos en el Apéndice C, tomados en radiografías de perfil y fotografías frontales y laterales de los casos y controles estandarizadas con formato 1:1 y bajo un fondo azul (Figuras 1, 2 y 3). Los datos se registraron en un instrumento diseñado por los autores para tal fin (Apéndice A).

En el centro radiológico ADO (Ayudas Diagnosticas Orales) ubicado en la ciudad de Bucaramanga (S/der), fueron citados los sujetos del estudio para la toma de fotografías y radiografías. Se empleó una cámara Canon Power Shot SX 50HS para la toma de las fotografías y un equipo de Rayos X Panorámico Orthophos XG 3 marca Sirona para la toma de la radiografías lateral de cráneo.

c. Otras muestras

Además de las muestras radiográficas y fotográficas, se obtuvieron muestras de sangre periférica tomadas por un profesional del laboratorio clínico en los casos y controles. A partir de la muestra se planteó obtener el ADN genómico usando el kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, UK) (46) que fue extraída en el laboratorio de Ciencias Básicas de la USTA y almacenada en congelación a -80°C para realizar su posterior procesamiento y análisis en futuras investigaciones con el fin de complementar el presente estudio a nivel genético.

El objetivo del estudio complementario, será realizar la secuenciación de regiones exónicas cuya localización específica será determinada usando las herramientas de la base de datos del GenBank (NHLBI) y la revisión bibliográfica sobre los polimorfismos reportados con mayor frecuencia para los genes IRF-6 y BMP-4.

D. Análisis y procesamiento de datos.

1. Variables para el análisis del problema de investigación.

Las variables que se tendrán en cuenta para este estudio se refieren a las características fenotípicas de los casos y controles. En esta sección, se relacionan todas las variables pero para una mayor comprensión se anexa el cuadro de operacionalización de variables

(Apéndice C) en el que se describe su definición conceptual, operativa, naturaleza, escala de medición y valores que tomó.

a. Variables dependientes:

Variables fenotípicas radiográficas: medidas cefalométricas usando puntos de referencia anatómicos que determinan medidas lineales y angulares (Tabla 3)

Variables fenotípicas faciales: medidas lineales y de proporción de los tejidos blandos dados por los puntos cefalométricos específicos (Tabla 4)

b. Variables independientes:

Sociodemográficas: edad, género, escolaridad, condición socioeconómica.

Tabla 3. Variables cefalométricas de los casos y controles:

Tipo de medida	Puntos cefalométricos
Longitud maxilar	Co-A (McNamara)
Longitud Mandibular	Co-Gn (McNamara)
Longitud maxilar	ENA-ENP (Legan duros)
Altura Facial Superior	N-ENA (Legan duros)
Longitud Mandibular	Go-Me (Bjork)
Posición maxilar	Nasion Perpendicular Punto A (Nap-A) (McNamara)
Posición mandibular	Nasion Perp. Pogonion (Nap-Pg) (McNamara)
Plano Oclusal	A-B (Wits)
Longitud de base de cráneo	S-N
Diferencia maxilo-mandibular	ANB (Steiner)
Angulo del plano Mandibular.	(Po-Or) y (Go-Me) (McNamara)

Nota: medidas realizadas en radiografías laterales de cráneo para determinar características faciales.

Tabla 4. Variables faciales en casos y controles

Tipo de medida	Puntos cefalométricos
Convexidad facial	Gl-Sn' y Sn-Pg' (legan Blandos)
Posición sagital del labio superior	Sn- Pg'/ distancia a St superior (legan Blandos)
Posición sagital del labio inferior	Sn- Pg'/ distancia a St inferior (legan Blandos)

Longitud facial	N'-Me' (epcker)
Tercio inferior	Sn-Me' (epcker)
Distancia interpupilar.	(epcker)
Proporción base alar / longitud de la nariz.	Base alar y la longitud nasal.
Longitud del labio superior	(Sn-St) (epcker)

Nota: medidas realizadas en fotografías 1:1 para determinar características faciales.



Figura 1: Fotografía de frente



Figura 2: Fotografía de perfil.

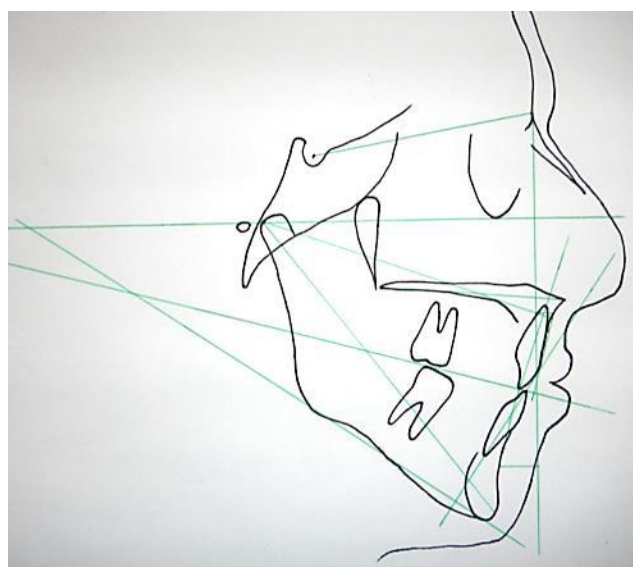


Figura 3. Trazo cefalométrico

2. Control de Sesgos.

Dada la naturaleza del estudio propuesto es posible que se incurran en diversos tipos de sesgos tales como:

1. Sesgos de selección: es el resultado directo del método que se utilizará para seleccionar a los individuos que participaran en el estudio dado que será por conveniencia, por tanto la muestra podría no ser representativa de la población de referencia. Del mismo modo, es posible que al seleccionar los casos y controles se tomen poblaciones de diferentes procedencias en las que estén presentes factores relacionados con el origen de la patología distinto y por tanto los resultados se vean afectados por factores de confusión (47).

Para controlarlo se realizará la selección de los casos y controles usando los siguientes parámetros; selección de los casos de una base poblacional definida totalmente en tiempo y ubicación geográfica, selección de controles familiares que son los más recomendados para estudios genéticos y usando relaciones 1:1 o 1:2 para el grupo caso-control según estén disponibles los familiares.

2. Sesgo de información: se introducen durante la medición de las variables en la población en estudio, que se presentan de manera diferencial entre los grupos que se comparan y que ocasionan una conclusión errónea respecto de la hipótesis que se investigación.(47)
3. Sesgo de memoria: el factor tiempo y la presencia de un evento puede condicionar este tipo de sesgo, la información proporcionada depende de la memoria de los participantes, cuanto más tiempo pase mayor será la magnitud del sesgo.(47–49)
4. Sesgo del observador: está condicionado al entrenamiento, si se conoce la hipótesis o los objetivos del estudio podrían realizarse preguntas o seleccionar individuos encaminados a obtener las respuestas que desea.(47,49,50) Este sesgo será controlado elaborando protocolos de los procedimientos y realizando la calibración previa a los investigadores y personal encargado de la recolección de las medidas fenotípicas, la aplicación de la encuesta y la toma de la muestra.
5. Sesgo de clasificación: puede darse al momento de determinar los perfiles que tienen unos u otros individuos. En el presente estudio los procedimientos serán estandarizados y se aplicaran a los dos grupos de estudio sin ninguna distinción o diferencia.(49,50)
6. Sesgo de análisis e interpretación: son errores sistemáticos que se pueden presentar durante la interpretación y la transcripción de datos, del mismo modo se pueden cometer errores en el método estadístico al ser inadecuado para analizar los datos. (48,50) Los datos recolectados serán digitados por duplicado y validados en programas estadísticos. Se realizaran pruebas de distribución de los datos para

seleccionar los métodos estadísticos apropiados y los valores de significancia que permitirán detectar diferencias o correlación.

3. Plan de Análisis.

a. Prueba piloto.

Para la prueba piloto se seleccionaron por conveniencia el 10% (5) de casos del tamaño de la muestra. Mediante la prueba piloto se probó el instrumento, se estimaron los tiempos y se estableció si la logística planeada era la más adecuada.

b. Procesamiento de la información.

La información registrada en los instrumentos se digitó por duplicado en bases realizadas para tal fin en Excel a medida que avanza el estudio. Posteriormente, los datos fueron validados en Epidata 3,1 y se realizaron las correcciones necesarias hasta obtener una base libre de errores. Esta se exportó al paquete estadístico Stata I/C versión 12 para su análisis (51).

c. Análisis de la información:

Inicialmente, para describir las variables cualitativas tales como estrato socioeconómico, género y escolaridad, se realizó el análisis univariado; se utilizaron medidas como frecuencia, y porcentaje; mientras que para la variable edad (cuantitativa) se calculó mediana y rango. Se determinó la normalidad de las variables cuantitativas- continuas consideradas tales como las características cefalométricas y faciales a través de una prueba de Shapiro –Wilk.

Para identificar el grado de relación entre los valores (cuantitativos) de las medidas cefalométricas y faciales entre casos (Hijos) y controles (Padres, hermanos) se aplicó el coeficiente de Correlación. Para el caso de variables con distribución Normal, se utilizó el coeficiente de Pearson y para el caso de variables con distribución No Normal se empleó el coeficiente de Spearman; se consideró que existía correlación fuerte cuando el coeficiente fuera mayor o igual a 0.6

Posteriormente para establecer asociación, en el análisis bivariado entre los valores (cuantitativos) de las medidas cefalométricas y faciales y la presencia del evento de interés (Casos LPH) se obtuvieron los valores de *Odds Ratio* (OR). Valores de OR superiores a 1,0 se consideraron factores de riesgo para presentar LPH no sindrómico, no obstante, se consideró que había asociación estadísticamente significativa cuando: los valores de *p* era menores o iguales a 0,05 y el límite inferior del intervalo de confianza (IC95%) también era mayor a 1,0.

Para generar un modelo multivariado que incorporara las variables que predicen la presencia de LPH no sindrómico, se realizó un análisis de regresión logística.

Para hacer el diagnóstico del modelo de regresión logística final obtenido, se empleó la prueba de bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow).

E. Consideraciones Bioéticas.

Esa investigación se acogió a la normatividad establecida en la resolución número 8430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y en la que establece en el artículo 5 el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los individuos involucrados en la investigación realizada a seres humanos conforme a los criterios contenidos en los artículos 6-16, que establecen los principios científicos y éticos contando con la autorización mediante el consentimiento informado (Apéndice B). La investigación cumplirá con las exigencias establecidas en los artículos 23-28, relacionada con investigaciones en menores de edad y discapacitados y lo conferido en los artículos 77-86, donde se establecen los criterios, reglamentos y normas sobre seguridad radiológica para el operador y el individuo.

La presente investigación se clasifica, según el literal c del artículo 11 de la Resolución 008430 de octubre de 1993 de Colombia, como investigación con riesgo mayor que el mínimo debido a que se tomaran estudios radiológicos en seres humanos, sin embargo serán tomadas también fotografías.

IV. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 57 personas que correspondían a 20 casos de LPH y 37 controles; estos últimos estaban conformados por padres o hermanos de cada caso que no presentaban LPH (característica objeto de análisis en el presente estudio). Lo anterior resultó en la inclusión de 16 casos trios conformados todos por un paciente LPH, uno de sus progenitores y un hermano, dos casos dúo que incluían el paciente y un padre o hermano sano y un caso que no incluyó ninguno de sus familiares y un caso con tres controles por contar con la disponibilidad el padre, la madre y el hermano.

A. Análisis descriptivo

Respecto al total de la población objeto de estudio 35 (61,4%) correspondían a mujeres y 22 (38,6%) a hombres. La mediana de edad en los casos fue de 10 años (Rango 5-25 años) y en los controles fue de 30 años (Rango 3-60 años). La hendidura orofacial en los casos incluidos se presentó en cuatro (20%) pacientes con labio y paladar unilateral derecho, ocho (40%) con labio y paladar unilateral izquierdo y ocho con labio y paladar bilateral (40%).

En la tabla 5 se presentan las características sociodemográficas de los pacientes con LPH (casos) y sus familiares sin LPH (controles).

Tabla 5: Características sociodemográficas de los casos y controles de estudio.

Característica	Casos		Controles		P
		N	%	n	%
Estrato	1	13	65	26	70,27
	2	5	25	9	24,32
	3	1	5	-	-
	4	1	5	2	5,41
Género	Femenino	10	50	25	67,57
	Masculino	10	50	12	32,43
Escolaridad	Primaria	13	65	13	35,14
	Bachillerato	7	35	21	56,76
	Universitario	-	-	3	8,11

Nota: Descripción de las características sociodemográficas de los participantes del estudio, tomando en cuenta el estrato social, el género y la escolaridad.

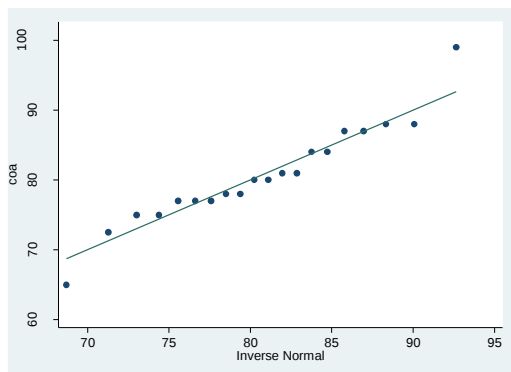
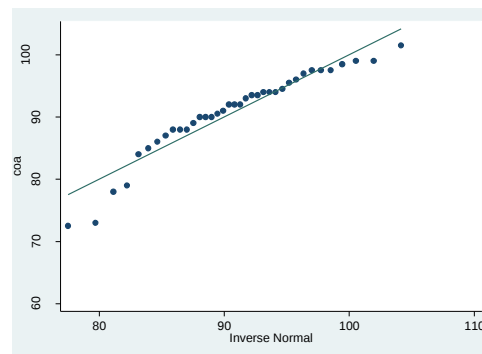
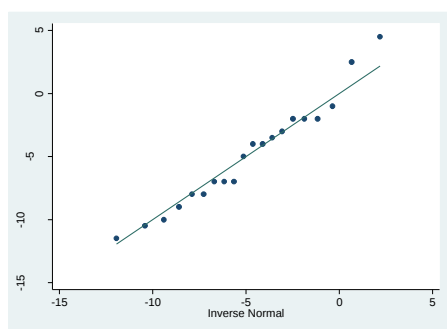
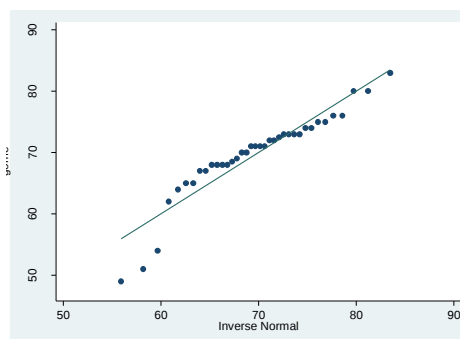
B. Evaluación de la normalidad de variables continuas

Para evaluar el comportamiento de las medidas faciales y cefalométricas del estudio y establecer si la distribución de las mismas era o no normal, se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Se consideró que las variables distribuían No normal con valores de p menores a 0,05 ($p < 0,05$). En la tabla 6 se presentan los valores de p , de acuerdo al grupo de casos o controles. Para ejemplificar, se muestra el caso del test aplicado al indicador **Cogn** cuyo

valor de p según el grupo casos y controles fue menor de 0,05; por consiguiente se concluye que la variable no tiene distribución normal (Figura 4). Por otra parte, para el indicador **Nperpa** se estableció su carácter Normal de acuerdo a los valores de p para los datos agrupados (Figura 5). El consolidado de las gráficas para cada una de las variables del estudio se encuentra en el Apéndice D.

Tabla 6: Prueba de normalidad *para las variables de estudio según la prueba de Shapiro Wilk*

Variable	Valor de p	
	Grupo Casos	Grupo controles
Co-A	0,699 *	0,007
Co-Gn	0,067 *	0,028
ENA-ENP	0,502 *	0,521 *
NE-NA	0,591 *	0,156 *
GoMe	0,472	0,002
Nap-A	0,732 *	0,791 *
Nap-Pg	0,279 *	0,001
Wits	0,185 *	0,384 *
SN	0,782 *	0,643 *
ANB	0,049	0,266 *
GoMePoOr	0,923 *	0,358 *
Convex	0,849 *	0,207 *
Lsup	0,44 *	0,189 *
Linf	0,368 *	0,158 *
Facial	0,131 *	0,107 *
Inferior	0,091 *	0,876 *
Interpu	0,639 *	0,04
Alar	0,148 *	0,053 *
Snst	0,981 *	0,952 *
Lineal	0,851 *	0,003
Angular	0,871 *	0,558 *
Proporción	0,148 *	0,053 *
*: Distribución normal de la variables según test de Shapiro Wilk		

Figura 4. Distribución de los valores de **Cogn**A. Distribución de los valores de **Cogn** en el grupo de los casosB. Distribución de los valores de **Cogn** en el grupo de los controlesFigura 5. Distribución de los valores de **Nperpa**A. Distribución de los valores de **Nperpa** en el grupo de los casosB. Distribución de los valores de **Nperpa** en el grupo de los controles

C. Análisis de correlación

Para establecer si existía correlación entre las mediciones realizadas a los hijos (casos) con su familiar (padre), se determinó el coeficiente de correlación. Para el caso de variables con distribución Normal se utilizó el coeficiente de Pearson, para el caso de variables con distribución No Normal se empleó el coeficiente de Spearman (Tabla 7). Para el caso del presente estudio no se identificó correlación alguna en las mediciones evaluadas. El comportamiento de los datos se observó en los gráficos de dispersión que se presentan para cada una de las variables en el Apéndice D.

Tabla 7: *Coefficiente de Correlación de las características cefalométricas y faciales en el estudio.*

Características	Coefficiente de Correlación
Cefalométricas	
Longitud Maxilar. (Co-A)	0,082
Longitud Maxilar. (ENA-ENP)	-0,058
Longitud Mandibular. (Co-Gn)	0,32
Altura Facial Superior. (N-ENA)	0,07
Longitud Mandibular. (Go-Me)	-0,042
Posición Maxilar Nasión. (Nap-A)	-0,0378
Posición Mandibular Nasión. (Nap-pg)	0,201
A-B plano Oclusal. (Wits)	0,056
Longitud de Base del cráneo. (S-N)	-0,199
ANB	0,476
Angulo del plano mandibular. (Go-Me, Po-Or)	0,11
Faciales	
Convexidad Facial. (Convex)	0,509
Porción sagital del labio superior. (Lsup)	0,325
Porción sagital del labio inferior. (Linf)	0,447
Longitud Facial. (Facial)	0,292
Tercio Inferior. (Inferior)	0,158
Distancia Interpupilar. (Interpu)	0,15
Proporción base alar/Longitud de la nariz. (Alar)	-0,361
Longitud del labio superior. (Sn-St)	-0,365

Nota: valores resultantes del coeficiente de Sperman para las variables de distribución no normal y del coeficiente de Pearson para las variables de distribución normal de las características cefalométricas y faciales en el estudio.

D. Análisis Bivariado

Para establecer la asociación entre el desenlace en estudio (LPH) y las características evaluadas, se realizó un análisis bivariado donde se obtuvieron los valores de *Odds Ratio* (OR). Valores de OR superiores a 1,0 se consideraron factor de riesgo para presentar LPH y además, se consideró que había asociación estadísticamente significativa cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC95%) también era mayor a 1,0 (Tabla 8).

De las 19 mediciones evaluadas, las características antropométricas que se asociaron fueron: la longitud maxilar Co-A (Hipoplasia Maxilar), mandibular Co-Gn (Hipoplasia Mandibular) y Go-Me (cuerpo mandibular corto); la altura Facial Superior N-ENA (Tercio medio disminuido) y la posición maxilar nasión Nap-A (retrusión maxilar). En cuanto a las características faciales se estableció asociación con la distancia del labio superior (Sn-St) y la distancia interpupilar (Interpu).

El predominio de hipoplasia maxilar (Co-A) se evidencio en 17 (85%) casos considerándose que existió asociación estadísticamente significativa y tan solo en 10 (27.02%) de los controles presentando así una mayor frecuencia en la longitud maxilar normal (59,45%). Con respecto a la posición maxilar (Nap-A) resaltó la retrusión en los casos con frecuencias de 15 (75%) y en los controles 15 (40%) con un OR de 5,25

representando significancia clínica. En cuanto a la posición mandibular (Nap-Pg) 19 (95%) de los casos expresaron retrusión mandibular y solo un control presento protrusión mandibular. (Ver tabla 8)

Tabla 8: Características cefalométricas y faciales de los casos y controles del estudio

Características Cefalométricas	Casos		Controles		OR	IC 95%	P
	Frecuencia N	%	Frecuencia N	%			
Longitud Maxilar (Co-A)							
Normal	3	15	22	59,45	1		<0,001
Hiperplasia Maxilar	-	-	5	13,51	0,00	-	
Hipoplasia Maxilar	17	85	10	27,02	12,47*	2,96 - 52,46	
Longitud Maxilar (ENA-ENP)							
Normal	4	20	14	37,83	1		0,158
Hiperplasia Maxilar	1	5	5	13,51	0,70	0,06 – 7,85	
Hipoplasia Maxilar	15	75	18	48,64	2,92	0,79 – 10,76	
Longitud Mandibular (Co-Gn)							
Normal	1	5	14	37,83	1		0,018
Hiperplasia Mandibular	-	-	1	2,70	0,00	-	
Hipoplasia Mandibular	19	95	22	59,45	12,09*	1,45 - 100,69	
Altura Facial Superior (N-ENA)							
Normal	4	20	18	48,64	1		0,109
Tercio medio aumentado	4	20	5	15,51	3,60	0,65 - 19,77	
Tercio medio disminuido	12	60	14	37,83	3,86*	1,02- 14,58	
Longitud Mandibular (Go-Me)							
Normal	10	50	27	72,97	1		0,034
Cuerpo mandibular largo	-	-	3	11,11	0,00	-	
Cuerpo mandibular corto	10	50	7	18,91	3,86*	1,15-12,9	
Posición Maxilar Nasión (Nap-A)							
Normal	4	20	21	56,75	1		0,030
Protrusión Maxilar	1	5	1	2,70	5,25	0,26 - 102,42	
Retrusión Maxilar	15	75	15	40,54	5,25*	1,45 - 19,01	
Posición Mandibular Nasión (Nap-pg)							
Normal	1	5	7	18,91	1		0,258
Protrusión Mandibular	-	-	1	2,70	0,0	-	
Retrusión Mandibular	19	95	29	78,37	4,59	0,52 - 40,32	
A-B plano Oclusal (Wits)							
Clase I	5	25	11	29,72			0,55
Clase II	8	40	18	48,64	0,98	0,25 - 3,76	
Clase III	7	35	8	21,62	1,93	0,44 - 8,33	
Longitud de Base del cráneo (S-N)							
Normal	12	60	23	62,16	1		0,027
Base craneal anterior Larga	-	-	8	21,62	0,00	-	
Base craneal anterior corta	8	40	6	16,21	2,56	0,72 - 9,08	

Características Cefalométricas	Casos		Controles		OR	IC 95%	P
	Frecuencia N	%	Frecuencia N	%			
ANB							
Clase I	12	60	25	67,56	1		0,852
Clase II	4	20	6	16,21	1,39	0,39-5,86	
Clase III	4	20	6	16,21	1,39	0,39-5,86	
Angulo del plano mandibular (Go-Me, Po-Or)							
Normal	4	20	16	43,24	1		0,086
Crecimiento vertical	16	80	21	56,75	3,04	0,85-10,89	
Características Faciales							
Convexidad Facial (Convex)							
Perfil recto	8	40	21	56,75	1		0,084
Perfil convexo	2	10	8	21,62	0,66	0,11 – 3,78	
Perfil cóncavo	10	50	8	21,62	0,95	0,95 - 11,29	
Porción sagital del labio superior (Lsup)							
Normoquelia	15	75	9	24,32	1		<0,001
Proquelia superior	1	5	24	64,86	0,03	0,003 - 0,22	
Retroquelia superior	4	20	4	10,81	0,60	0,11 - 3,01	
Porción sagital del labio inferior (Linf)							
Normoquelia	6	30	9	24,32	1		0,312
Proquelia inferior	14	70	24	64,86	0,88	0,26-2,98	
Retroquelia inferior	-	-	4	10,81	0,00	-	
Longitud Facial (Facial)							
Normal	3	15	6	16,21	1		0,904
Cara corta	17	85	31	83,78	0,5	0,12-1,99	
Tercio Inferior (inferior)							
Normal	2	10	7	18,91	1		0,500
Cara Larga	-	-	1	2,70	0,00	-	
Cara corta	18	90	29	78,37	2,17	0,41 - 11,63	
Distancia Interpupilar (Interpu)							
Normal	8	40	26	70,27	1		0,088
Hipertelorismo ocular	2	10	2	5,40	3,25	0,39 - 26,92	
Hipotelorismo ocular	10	50	9	24,32	3,61*	1,09 - 11,98	
Proporción base alar/Longitud de la nariz (Alar)							
Nariz proporcionada	-	-	1	2,70	-		0,753
Nariz ancha	20	100	36	97,29	-	-	
Longitud del labio superior (Sn-St)							
Normal	6	30	20	54,05	1		<0,001
Labio superior largo	-	-	10	27,02	0,00	-	
Labio superior corto	14	70	7	18,91	6,67*	1,84 - 24,14	

Nota: Valores de las medidas cefalométricas y faciales tomadas en radiografías lateral de cráneo y fotografías 1:1 de los casos y controles del estudio.

E. Análisis multivariado

Para generar un modelo multivariado que incorporara las variables que pudieran caracterizar la presencia de LPH, se realizó un análisis de regresión logística. Para la construcción del modelo de regresión, se evaluaron once variables que presentaron valores de $p < 0,1$, aquí estaban incluidas las siete variables que presentaron asociación en el análisis bivariado. El modelo final incluyó dos variables que estaban estadísticamente asociadas con la presencia del LPH, es decir, son las variables que se presentan clínicamente en estos pacientes de manera más significativa ($p \leq 0,05$), que son: longitud maxilar (CoA) observándose en un tamaño menor a la norma (hipoplasia maxilar) y la longitud del labio superior (snst) siendo ésta más corta en los pacientes con LPH (Ver tabla 9).

Tabla 9: Modelo de Regresión Logística. Predictores de LPH.

Variable	OR	IC 95%	P
<i>Longitud Maxilar (Co-A)</i>	3,41	1,56 - 7,44	0,002
<i>Longitud del labio superior (Sn-St)</i>	2,24	1,06 - 4,73	0,034

Nota: medidas más significantes de los pacientes con LPH.

1. Evaluación del modelo

Para hacer el diagnóstico del modelo de regresión logística propuesto, se empleó la prueba de bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow), donde se obtuvo un valor de $p = 0,08$. Lo anterior demuestra un buen ajuste del modelo y que éste se ajusta razonablemente a los datos.

V. DISCUSIÓN

Las investigaciones enfocadas a la determinación de características faciales y esqueléticas de pacientes con LPH han sido limitadas a un solo grupo de estudio, en las que no se realizan la comparación entre casos y controles.(14). En nuestro estudio al comparar las características cefalométricas y faciales de pacientes con LPH no sindrómico y sus familiares sin LPH pudimos observar que las 19 mediciones evaluadas, 7 presentaron asociación estadísticamente significativa con el LPH (valor de OR y su respectivo IC95% mayor a 1,0) en la población de estudio.

El labio y paladar Hendido ha mostrado ser de naturaleza heterogénea y compleja, la interacción entre factores genéticos y ambientales ha sido asociada a múltiples causas del labio y paladar hendido no sindrómico. Diversos son los reportes sobre los vínculos hereditarios entre las asociaciones genéticas y fenotípicas encontradas hasta hoy con el fin de aportar pruebas en relación a la participación de varios genes y regiones cromosómicas observándose en la expresión de características faciales específicas causantes del LPH. (52)

En Colombia, en un estudio realizado en la clínica Noel de Medellín se encontró que la hendidura más frecuente fue la bilateral del paladar primario y secundario seguida por la del lado izquierdo (3). Si la hendidura es unilateral, la hendidura más frecuente es la del lado izquierdo (3,53). Este resultado se puede comparar con los resultados de éste estudio donde el 40% de los casos presentó LPH unilateral izquierdo.

Los hallazgos encontrados en el presente estudio revelaron que el tamaño y posición de los maxilares se identificó con el predominio de hipoplasia maxilar y mandibular, nuestros resultados coincidieron con un estudio realizado en la universidad de Greifswald Alemania, donde los pacientes con LPH presentaban un maxilar más retroposicionado (36) así mismo el estudio de Friede reveló que en individuos jóvenes, de 8 años de edad, con hendidura unilateral presentaron un maxilar ligeramente retrognático (54). La causa en la inhibición del crecimiento proviene de dos factores principales; el factor iatrogénico resultado de la reparación quirúrgica de la hendidura y la deficiencia de desarrollo intrínseco en estos pacientes (26). Cuando se realizan tratamientos quirúrgicos (palatoplastia) en edades tempranas, antes de los 18 meses de edad, se observa una predisposición a presentar retrusión maxilar y deficiencia del tercio medio facial. La cicatrización ha sido considerada como una de las causas de la deficiencia de crecimiento del tercio medio facial en los pacientes con LPH. Esta cicatrización palatina contribuye principalmente a alteraciones en la proliferación de tejido cicatrizal debido a que se desarrolla sobre el hueso palatino denudado que queda después de la palatoplastia (55).

El predominio de hipoplasia maxilar (Co-A) se evidencio en 17 (85%) casos considerándose que existió asociación estadísticamente significativa y tan solo en 10 (27.02%) de los controles presentando así una mayor frecuencia en la longitud maxilar normal (59,45%). Con respecto a la posición maxilar (Nap-A) resaltó la retrusión en los casos con frecuencias de 15 (75%) y en los controles 15 (40%) con un OR de 5,25 representando significancia clínica. En cuanto a la posición mandibular (Nap-Pg) 19 (95%)

de los casos expresaron retrusión mandibular y solo un control presento protrusión mandibular.

Por otro lado en lo que concierne a la relación entre los maxilares, la clasificación esquelética cefalométrica más común según Wits fue clase II tanto para los casos (40%) como para los controles (48,64%) y según Steiner la clase I en ambos grupos fue la más dominante (60% y 67% respectivamente), resultados que difieren de estudios donde el 30% de los padres de pacientes con LPH, son clasificados con una maloclusión de clase III (56), sugiriendo que la deficiencia del tercio medio facial puede servir como un factor de riesgo de presentar fisura oral (32), sin embargo, se debe tener en cuenta que en nuestro estudio estos pacientes han sido tratados ortopédica y ortodóncicamente, evitando así el desarrollo del curso normal del defecto y que se expresen las características comunes del mismo; esto lo podemos evidenciar con el predominio de crecimiento vertical donde predominó el patrón de crecimiento vertical en los casos (80%) según la medida GoMe-PoOr lo que conlleva a producir una rotación posterior mandibular camuflando la expresión de una verdadera clase III esquelética.

Las características fenotípicas en fotografías revelaron entre otros, que el labio superior presentó una posición normal en la mayoría de los casos (75%) mientras que en los controles se observaba una mayor frecuencia de Proquelia (64,86%). Por otra parte, el labio inferior tanto para los casos como para los controles presentó Proquelia (70% y 64,86% respectivamente), 14 casos (70%) presentaron una longitud del labio superior disminuida mientras que en los controles el 54,05% fue normal.

Torres E, et al, encontraron que los padres de los pacientes con LPH presentaron alturas faciales y tercios inferiores disminuidos, que concuerdan con nuestros resultados, sin embargo, en cuanto a labios superiores cortos y distancias interpupilares más cortas. (57) difiere de lo encontrado en nuestra muestra, donde encontramos labios superiores y distancias interpupilares con medidas dentro del rango normal. Así mismo en otro estudio (Torres M, LaRosa J) encontraron mandíbulas más pequeñas en los pacientes con LPH (58), resultados que concuerdan con lo observado en nuestro estudio.

En cuanto a la dimensión vertical de la cara y del tercio inferior, el principal hallazgo fue cara corta en 18 casos (90%) y 29 controles (78,37%). Al igual que en un estudio realizado por Peterson, se presentó una mayor retrusión maxilar, dimensión vertical aumentada y un mayor aumento del ángulo nasolabial en pacientes con secuelas de LPH. (39)

Como fenotipo de la variable proporción base de la nariz, predominó fuertemente la nariz ancha con frecuencia del 100% de los casos y solo un control presentó una nariz proporcionada.

Finalmente el modelo multivariado incluyo dos variables que están estadísticamente asociadas con la presencia de LPH, Longitud Maxilar (Co-A) y Longitud del labio superior (Sn-St). Es probable que mediante la realización de un análisis genético, se logre obtener una asociación de estas variables con la mutación de algunos genes específicos para la expresión fenotípica de estas características.

VI. CONCLUSIONES

1. Existen diferencias significativas en el tamaño del maxilar superior y la longitud del labio superior de los pacientes con LPH al ser comparados con el grupo control, presentándose como principal característica en los casos de LPH la hipoplasia maxilar y el labio superior corto.
2. Los datos encontrados arrojan que el Labio y Paladar Hendido está asociado con estratos socioeconómicos bajos, presentando una frecuencia del 65% y 70% en casos y controles pertenecientes al estrato uno.
3. La hendidura orofacial en los casos incluidos se presentó en cuatro (20%) pacientes con labio y paladar unilateral derecho, ocho (40%) con labio y paladar unilateral izquierdo y ocho con labio y paladar bilateral (40%).
4. Al comparar los perfiles faciales se evidenció una mayor frecuencia del perfil cóncavo en los casos, mientras que en los controles predominó el perfil recto.
5. En el presente estudio no se identificó correlación alguna en las mediciones evaluadas.

VII. RECOMENDACIONES

Después de concluido el trabajo de investigación sobre la comparación de características faciales y cefalométricas de pacientes con labio y paladar hendido no sindrómico y sus familiares es recomendable para futuras investigaciones ampliar el tamaño de la muestra, de esta manera los resultados podrían ser reproducibles a la población, así mismo, el labio y paladar hendido al ser de etiología multifactorial sería necesario identificar genes específicos que participen en la formación de la cara y asociar posibles mutaciones con las características faciales que representan mayor probabilidad de presentar LPH.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, John N, Sommer L, Graf D, et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweiz Monatsschr Zahnme* 2011 Jan;121(7-8):636–46.
2. Kummer AW. Cleft palate and craniofacial anomalies: effects on speech and resonance. 2nd ed. Thomson Delmar Learning, editor. Chemistry Clifton Park, N.Y.; 2008.
3. CHAVARRIAGA J, GONZÁLEZ M. Prevalencia de labio y paladar hendido: aspectos generales que se deben conocer. Revisión bibliográfica. *Rev Nac Odontol* 2010;70–81.
4. Mossey P a, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009 Nov 21;374(9703):1773–85.
5. Cobourne M. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* [Internet]. 2004 Feb;26(1):7–16.
6. Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper ME, Vieira a R. Defining predictors of cleft lip and palate risk. *J Dent Res*. 2012 Mar 13;91(6):556–61.
7. Modesto a, Moreno LM, Krahm K, King S, Lidral a C. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *J Dent Res*. 2006 Jun;85(6):542–6.
8. Otero L, Gutiérrez S, Cháves M, Vargas C, Bermúdez L. Association of MSX1 with nonsyndromic cleft lip and palate in a Colombian population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007 Nov;44(6):653–6.
9. Charry I, Aguirre M, Castrillón JC. Caracterización de los pacientes con labio y paladar hendido y de la atención brindada en el Hospital Infantil Universitario de Manizales (Colombia), 2010. 2013 [cited 2014 Oct 24];
10. McIntyre GT, Mossey P a. Parental craniofacial morphology in orofacial clefting. *Eur J Orthod*. 2004 Aug;26(4):375–84.
11. Lace B, Kempa I, Piekuse L, Grinfelde I, Klovins J, Pliss L, et al. Association studies of candidate genes and cleft lip and palate taking into consideration geographical origin. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2013 Mar 13];119(6):413–7.
12. Shi M, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, et al. Genome wide study of maternal and parent-of-origin effects on the etiology of

- orofacial clefts. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Mar 13];158A(4):784–94.
13. Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2011 Sep;22(5):1722–6.
 14. Cañon O, Gutierrez V. Morfología craneofacial en padres de niños con labio y paladar hendido. *Usta Salud Odontol*. 2006;5(2):85–92.
 15. Zambrano M, Lopez J, Lopez M RN. ESTUDIO COMPARATIVO DEL ANALISIS CEFALOMÉTRICO POSTEROANTERIOR DE PADRES CON HIJOS CON LABIO Y/O PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO Y DE PADRES CON HIJOS SIN HENDIDURA. *Rev Ustasalud*. 2006;5:15–25.
 16. Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol* [Internet]. 2012 Jan;16(1):64–72.
 17. Isaza C, Martina D, Estupinan J, Starck C, Rey H. Prevalencia de malformaciones congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas de vida. *Colomb méd* [Internet]. 1989;20:156–9.
 18. Garcia H, Salguero G, Moreno J, Artega L, Giraldo A. Frecuencia de anomalías congénitas en el instituto materno infantil de bogota.pdf. *Biomedica*. 2003;23(161-72).
 19. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1991. p. 373–6; discussion 376–7.
 20. Lin J-Y, Chen Y-J, Huang Y, Tang G-P, Zhang L, Deng B, et al. Association of bone morphogenetic protein 4 gene polymorphisms with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chinese children. *DNA Cell Biol*. 2008 Nov;27(11):601–5.
 21. Nasir S, Khalid M SM. A review of classification systems for cleft lip and palate patients-I. Morphological classifications. *J khyber Coll Dent*. 2011 Nov;1(2):95–9.
 22. Nasir S, Khalid M SM. A review of classification systems for cleft lip and palate patients-II. Embryological classifications. *J khyber Coll Dent*. 2011 Nov;2(2):86–91.
 23. Santiago A. Classification of cleft lip and palate for machine record coding. *Cleft Palate J*. 1969 Oct;6(1):434–9.
 24. Koul R. Describing Cleft Lip and Palate Using a New Expression System. *Cleft Palate-Craneofacial J*. 2007;44(6):585–9.

25. Votano J, Parham M, Hall L. Cleft Palate and Craniofacial Anomalies Chemistry, 2004.
26. Wu T-T, Ko EW-C, Chen PK-T, Huang C-S. Craniofacial characteristics in unilateral complete cleft lip and palate patients with congenitally missing teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* . American Association of Orthodontists; 2013 Sep;144(3):381–90.
27. Sivertsen A. Characteristics of Oral Cleft Phenotypes. University of Bergen; 2007.
28. Liu R, Lu D, Wamalwa P, Li C, Hu H, Zou S. Craniofacial morphology characteristics of operated unilateral complete cleft lip and palate patients in mixed dentition. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Dec;112(6):e16–25.
29. Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia. University of Helsinki; 2001.
30. Yamada T, Mori Y, Mishima K, Sugahara T. Nasolabial and alveolar morphology following presurgical orthopaedic treatment in complete unilateral clefts of lip, alveolus and palate. *J Cranio-Maxillo*. 2003 Dec;31(6):343–7.
31. Nagasao T, Miyamoto J, Hikosaka M, Yoshikawa K, Ishii N, Nakajima T. A new method to quantify subtle morphological deformities in nasal profile curvatures and its application for analysis of unilateral cleft lip noses. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008 Sep;36(6):321–34.
32. Weinberg SM, Neiswanger K, Martin R a, Mooney MP, Kane A a, Wenger SL, et al. The Pittsburgh Oral-Facial Cleft study: expanding the cleft phenotype. Background and justification. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006 Jan;43(1):7–20.
33. Babler WJ. Prenatal selection and dermatoglyphic patterns. *Am J Phys Anthropol*. 1978;48(1):21–7.
34. Smahel Z, Pobisoa Z FP. Basic cephalometric facial characteristics in cleft lip and/or cleft palate prior to the first surgical repair. *Acta Chir Plast*. 1985;27.
35. Kumar S, Gopalkrishnan K, Rao C, Ganeshkar S. Evaluation of Parental Nasomaxillary Asymmetry as a Risk Factor for Development of Palatal Clefts in their Offsprings. *Int*. 2010;3(December):163–71.
36. Gesch, Dietmar; Kirbschus A. Complete cleft lip and palate without bone grafting and its effect on craniofacial morphology in three planes. *Ann Anat*. 2004;186:531–7.

37. McNamara J a. A method of cephalometric evaluation. Am J Orthod [Internet]. 1984 [cited 2013 Sep 3];86(6).
38. Segner D. Orthodontic Cephalometry (1995) Editor: Athanasios E. Athanasiou Publisher: Mosby-Wolfe, London Price: 85.00, ISBN: 0-7234-2045-9. The European Journal of Orthodontics. 1996.
39. Chaisrisookumporn N, Stella J, Epker B. Anthropometric profile evaluation of the midface in patients with cleft lip and palate. Oral Surgery, Oral Med. 1995;80(2):127–36.
40. Alvarez CW, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Clinical and genetic study on 356 Brazilian patients with a distinct phenotype of cleft lip and palate without alveolar ridge involvement. J Cranio-Maxillofacial Surg. Elsevier Ltd; 2014 Sep
41. Rosenfeld S. Características fenotípicas faciales y asimetrías de huellas dactilares, en padres de niños con fisura labial y/o palatina no sindrómica, como factor de riesgo de fisura. Univ Odontol [Internet]. 2014 [cited 2014 Oct 24];33(70):51–63. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4821428>
42. Medellín CIN, America S, María G, Puerta A, Álvarez CU. A RETROSPECTIVE CHARACTERIZATION STUDY ON PATIENTS WITH ORAL genital cranial facial anomalies , produced by The Children ' s Hospital Clínica Noel Foundation , located in the city of Medellín , Colombia , South vision of a multi-disciplinary team since 19. 2010;22:81–8.
43. Letra A, Bjork B, Cooper M SE. Association of AXIN2 with non-syndromic oral clefts in multiple populations. J Dent Res [Internet]. 2012 May;91(5):473–8.
44. Jagomägi T, Nikopensius T, Krjutskov K, Tammekivi V, Viltrop T, Saag M, et al. MTHFR and MSX1 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. Eur J Oral Sci. 2010 Jun;118(3):213–20.
45. Jia Z-L, et al. Association among IRF6 polymorphism, environmental factors, and nonsyndromic orofacial clefts in western china. DNA Cell Biol. 2009 May;28(5):249–57.
46. Minguzzi S, Molloy AM, Peadar K, Mills J, Scott JM, Troendle J, et al. Genotyping of a tri-allelic polymorphism by a novel melting curve assay in MTHFD1L: an association study of nonsyndromic Cleft in Ireland. BMC Med Genet. 2012 Jan;13:29.
47. Tobias A. Validez y sesgos en la investigacion médica. JANO. 1999;LVI(1297).
48. Casal J, Mateu E. Los sesgos y su control. 2003 [cited 2014 Nov 4];15–22.

49. Hernández-avila M, Ph D, Garrido F, C M. Sesgos en estudios epidemiológicos. 2000;42(5).
50. Lazcano-ponce E, Salazar-martínez E. Estudios epidemiológicos de casos y controles . Fundamento teórico , variantes y aplicaciones. 2001;43(2):135–50.
51. Asotiation E. Epidata Software 3.1. Dinamarca: Stata Corporation; 2004.
52. Miller SF, Weinberg SM, Nidey NL, Defay DK, Marazita ML, Wehby GL, et al. Exploratory genotype-phenotype correlations of facial form and asymmetry in unaffected relatives of children with non-syndromic cleft lip and/or palate. J Anat. 2014 Jun
53. Jensen B, Kreiborg S. Cleft lip and palate in Denmark, 1976–1981: epidemiology, variability, and early somatic development. Cleft Palate. 1988;25.
54. Friede H JB. A follow-up study of cleft children treated with vomer flap as part of a three-stage soft tissue surgical procedure. Facial morphology and dental occlusion. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977;11(1):45–57.
55. Fudalej P, Katsaros C, Dudkiewicz Z, Offert B, Piwowar W, Kuijpers M, et al. Dental arch relationships following palatoplasty for cleft lip and palate repair. J Dent Res. 2012 Jan;91(1):47–51.
56. Dixon D. Abnormalities of the teeth and supporting structures in children with clefts of lip and palate. Causes Nat Hist Cleft Lip Palate. 1966;178–205.
57. Torres E, Diaz M LM. Phenotype in parents of children with cleft lip/palate. J Dent Res. 2013;92.
58. Torres M LJ. Descripción de asimetría facial en radiografía panorámica y determinación del tamaño mandibular en radiografía cefálica lateral de niños no sindrómicos de 6 a 16 años con y sin hendidura labio palatina. Universidad Santo Tomás De Aquino; 2007.
59. Burstone C, James R. Cephalometrics for orthognathic surgery and oral surgery1978
60. Jacobson a. The “Wits” appraisal of jaw disharmony. 1975. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003 Nov;124(5):470–9.
61. Steiner C. Cephalometrics for you and me. Am J Orthod. 1953
62. Legan H, Burstone C. Soft tissue cephalometric analysis for orthognathic surgery. J oral Surg (American Dent

63. Epker BN, Stella JP FL. Dentofacial deformities: Integrated orthodontic and surgical correction. 2nd ed. 1998.



Apéndice A: Instrumento para la recolección de datos

CARACTERÍSTICAS FACIALES Y CEFALOMÉTRICAS DE PACIENTES CON LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO Y SUS FAMILIARES SIN LPH ATENDIDOS EN LAS CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS DE LA USTA: ANALISIS PRELIMINAR.

Paciente N° _____

Nombre y Apellido: _____ Genero: F ☐ M ☐

Edad: _____ Estrato socioeconómico (1-6): _____

Lugar de nacimiento: _____

Observaciones: _____

Escolaridad: Primaria ☐ Universitaria ☐
Bachillerato ☐ Especialización ☐

Tipo de Hendidura Oro-Facial:

Labio Unilateral derecho	☐	Paladar Bilateral	☐
Labio Unilateral izquierdo	☐	Labio y paladar Unilateral derecho	☐
Labio bilateral	☐	Labio y paladar Unilateral izquierdo	☐
Paladar Unilateral derecho	☐	Labio y paladar bilateral	☐
Paladar Unilateral izquierdo	☐		

Características fenotípicas encontradas en la Radiografía Lateral de Cráneo:

<u>Variable</u>	<u>Valor del paciente</u>	<u>Hallazgos</u>		<u>Observaciones</u>
Longitud maxilar (Co-A)		Hiperplasia maxilar	☐	
		Hipoplasia maxilar	☐	
Longitud Mandibular (Co-Gn)		Hiperplasia mandibular	☐	
		Hipoplasia mandibular	☐	
Longitud maxilar (ENA-ENP)		Hiperplasia maxilar	☐	
		Hipoplasia maxilar	☐	
Altura Facial Superior (N-ENA)		Tercio medio aumentado	☐	
		Tercio medio disminuido	☐	
Longitud Mandibular (Go-Me)		Cuerpo mandibular largo	☐	
		Cuerpo mandibular corto	☐	
Nasion Perpendicular – Punto A (Nap-A)		Protrusión maxilar	☐	
		Retrusión maxilar	☐	

<u>Variable</u>	<u>Valor del paciente</u>	<u>Hallazgos</u>	<u>Observaciones</u>
Nasion Perpendicular – Pogonion (Nap-Pg)		Protrusión mandibular	
		Retrusión mandibular	
A-B Plano oclusal (Wits)		Clase I esquelética	
		Clase II esquelética	
		Clase III esquelética	
Longitud de base de cráneo (S-N)		Base craneal anterior larga	
		Base craneal anterior corta	
ANB		Clase I	
		Clase II	
		Clase III	
Angulo del plano mandibular (GoMe-PoOr)		Crecimiento Horizontal	
		Crecimiento Vertical	

Características fenotípicas encontradas en las Fotografías 1:1

<u>Variable</u>	<u>Valor del paciente</u>	<u>Hallazgos</u>	<u>Observaciones</u>
Convexidad facial. (G1-Sn-Pg)		Perfil Convexo	
		Perfil Recto	
		Perfil Cóncavo	
Posición labio superior		Proquelia	
		Retroquelia	
Posición labio Inferior		Proquelia	
		Retroquelia	
Longitud facial.		Cara larga	
		Cara corta	
Tercio inferior.		Cara larga	
		Cara corta	
Distancia interpupilar.		Hipotelorismo ocular	
		Hipertelorismo ocular	
Proporción base alar /longitud de la nariz.		Nariz larga	
		Nariz ancha	
Longitud del labio superior (Sn-St)		Labio superior largo	
		Labio superior corto	



CARACTERÍSTICAS FACIALES Y CEFALOMÉTRICAS DE PACIENTES CON LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDROMICO Y SUS FAMILIARES SIN LPH ATENDIDOS EN LAS CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS DE LA USTA: ANALISIS PRELIMINAR.

Apéndice B: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar o no (o de permitir la participación a su hijo/hija, familiar o representado), en una investigación médica. Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este documento y hágale las preguntas que desee al personal del estudio.

EL OBJETIVO de esta investigación es establecer la asociación entre características genéticas, radiográficas y faciales de pacientes con Labio y paladar hendido, atendidos en la clínica de ortodoncia de la Universidad Santo Tomas de Bucaramanga y su padre o madre y un hermano o hermana.

PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN: Se llevara a cabo una serie de preguntas relacionadas con información personal, familiar y socio-económica. Además se tomaran fotografías extraorales y una radiografía de perfil para determinar algunas características faciales y esqueléticas. Así mismo una muestra sanguínea que se realizará con agujas nuevas y estériles con el fin de garantizar la seguridad al paciente. De la muestra de sangre se obtendrá material genético, con el que se determinaran características en los genes que serán útiles para cumplir con los objetivos de la investigación.

RIESGOS: De acuerdo con el artículo 11 de la resolución No. 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio se clasifica como investigación con riesgo mayor que el mínimo debido a la toma de radiografías.

Así mismo durante o después de la toma de muestra de sangre puede sentir un dolor leve. En algunas personas en el lugar de la toma de la muestra pueden desarrollar un hematoma o morado, que generalmente desaparece luego de una semana.

BENEFICIOS: La necesidad de determinar las características genéticas y faciales de los pacientes con Labio y Paladar Hendido nos permitirá realizar un diagnóstico temprano que nos facilitará identificar de manera oportuna las posibles alteraciones que puedan presentarse y de esta manera definir un tratamiento preventivo adecuado para cada paciente. Los resultados del presente estudio, representaran un importante avance en el conocimiento de la alteración de Labio y Paladar Hendido en la población atendida en la Clínica de Ortodoncia de la Universidad Santo Tomás de Bucaramanga y aportarán a la línea de investigación herramientas para continuar con estudios de mayor alcance.

Esta investigación no generará ningún costo para los participantes.

CONFIDENCIALIDAD: Con este documento los investigadores afirman que los datos recolectados y los resultados serán confidenciales. El paciente autoriza la conservación del material genético obtenido, y que este podrá usarse en futuros estudios con el fin de determinar características en los genes. Cabe aclarar que este material no será usado para otros fines que no sean investigativos. Bajo ninguna circunstancia los pacientes serán identificados de manera individual.

BENEFICIOS: Por favor tenga claridad que si usted decide participar en el estudio, no recibirá ningún tipo de beneficio económico.

VOLUNTARIEDAD: La participación en esta investigación es completamente voluntaria y usted tiene el derecho a participar o no en esta investigación en el momento que lo considere conveniente. Si usted retira su consentimiento, las muestras de sangre, fotografías y radiografías serán eliminadas y la información obtenida no será utilizada.

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a este estudio puede contactar a:

Dr. Albert Leonardo Peña Santamaría: **3124499200**, Dra. Vanessa Vermi Torrealba: **3104822698**

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en una investigación usted puede llamar a la Dra. Gloria Cristina Aranzazu Moya, Integrante del Comité de Ética Institucional de la Universidad Santo Tomás al teléfono 6800801 Extensión 2502.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO.

Se me ha explicado el propósito de esta investigación, los procedimientos, los riesgos, los beneficios y los derechos que asisten y que puedo retirarme en el momento que lo desee.

Firmo este documento voluntariamente sin ser forzado a hacerlo.

No estoy renunciando a ningún derecho que me asista.

Se me comunicará de toda nueva información relacionada con la investigación y que pueda tener importancia directa para mi condición de salud.

Se me ha informado que tengo el derecho a reevaluar mi participación en esta investigación según mi parecer y en cualquier momento que lo desee.

Al momento de la firma se me entrega una copia firmada de este documento.

¿Acepta usted participar en el estudio? Sí _____ No _____

Yo, _____ identificado(a) con C.C. _____ autorizo ser incluido en el proyecto de investigación titulado “*Características faciales y cefalométricas de pacientes con labio y paladar hendido no sindrómico y sus familiares sin LPH atendidos en las clínicas odontológicas de la USTA: Análisis preliminar*”

Nombres y apellidos del participante

Nombre y apellido del representante si el participante es menor de 18 años:

Dirección

Firma

Testigo 1

Nombres y Apellidos

Parentesco

Dirección

Firma

Testigo 2

Nombres y Apellidos

Parentesco

Dirección

Firma

Nombre del investigador responsable

Firma



Apéndice C. Operacionalización de variables.

Variables sociodemográficas que se tendrán en cuenta en las personas “casos y/o controles”

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valores que toma
Género	Conjunto de los aspectos sociales de la sexualidad para diferenciar la identidad femenino de masculino	Conjunto de aspectos sociales de la sexualidad que diferencia a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Nominal	Femenino (0) Masculino (1)
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años cumplidos en el momento de la encuesta.	Cuantitativa	Razón	Números enteros.
Escolaridad	Sistema nacional educativo de cada país de diversos niveles académicos	Grado escolar que se encuentra cursando el “caso” en el momento de realizar la entrevista.	Cualitativa	Ordinal	Primaria (1), Bachillerato (2), Universitaria (3), Especialización (4)
Hendidura orofacial	Una hendidura oral-facial es un defecto de nacimiento. Un labio leporino es una abertura en el labio superior, usualmente justo debajo de la nariz. Un paladar hendido es una abertura en la parte superior de la boca (paladar duro) o en el tejido suave en la parte posterior de la boca (paladar suave).	Estructuras que abarcó la hendidura al momento del examen y valoración clínica	Cualitativa	Nominal	Labio Unilateral derecho (1) Labio Unilateral izquierdo(2) Labio bilateral(3) Paladar Unilateral derecho(4) Paladar Unilateral izquierdo(5) Paladar bilateral (6) Labio y paladar Unilateral derecho (7) Labio y paladar Unilateral izquierdo (8) Labio y paladar bilateral (9)
Estrato socioeconómico	Los estratos socioeconómicos son una forma de estratificación social donde se divide geográficamente en sectores a la población con diferentes características socioeconómicas basadas para permitir o asignar subsidios y cobrar contribuciones o los impuestos que pagan las personas.	Estrato al que pertenece al momento de la encuesta.	Cualitativa	Ordinal	Estratos 1 y 2 corresponden a estratos bajos que albergan a los usuarios con menores recursos. Estrato 3 clasificado como medio bajo son los que recibe algún pequeño porcentaje de subsidio. Estrato 4 no es beneficiario de subsidios, ni debe pagar sobrecostos. estratos 5 y 6 corresponden a estratos altos que albergan a los usuarios con mayores recursos económicos

Variables que se tendrán en cuenta en las personas “casos y controles” características Fenotípicas en radiografías de perfil

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Interpretación	Valores que toma
Longitud maxilar Co-A (37)	Distancia que existe entre la parte más superior y posterior del cóndilo (Co) y la máxima concavidad del contorno anterior del maxilar (A)	Relacionar anteroposteriormente el maxilar superior para reflejar la longitud maxilar efectiva.	Cualitativa	Nominal	Mujeres: > 95mm= Hiperplasia maxilar (1) 87mm a 95mm =Norma (0) <87mm = Hipoplasia maxilar.(2) Hombres: >106mm = Hiperplasia maxilar (1) 106mm a 94mm = Norma (0) <94mm = Hipoplasia maxilar.(2)	Categorías
Longitud Mandibular Co-Gn (37)	Distancia que existe entre la parte más superior y posterior del cóndilo (Co) y el punto Gnation (Gn)	Indicar la longitud total de la mandíbula desde el cóndilo hasta la sínfisis del mentón	Cualitativa	Nominal	Mujeres: >125,5mm= Hiperplasia mandibular (1) 115,5mm a 125,5mm=Norma (0) <115,5mm =Hipoplasia mandibular.(2) Hombres: >141mm = Hiperplasia mandibular (1) 128mm a 141mm=Norma (0) < 128mm = Hipoplasia mandibular.(2)	Categorías
Longitud maxilar ENA-ENP (59)	Es la distancia en mm entre la espina nasal anterior y la espina nasal posterior.	Medir la dimensión anteroposterior para definir la longitud maxilar.	Cualitativa	Nominal	Mujeres: > 60 mm =Hiperplasia maxilar (1) 55mm a 60mm =Norma (0) < 55mm = Hipoplasia maxilar(2) Hombres: > 56mm = Hiperplasia maxilar (1) 49mm a 56mm =Norma (0) <49mm = Hipoplasia maxilar(2)	Categorías
Altura Facial Superior N-ENA (59)	Distancia entre el punto Nasion (N) y la Espina Nasal Anterior (ENA) medida en milímetros perpendicular a una horizontal verdadera (PH). Esta medida representa el tercio medio	Describir el crecimiento vertical de la parte anteroposterior del complejo nasomaxilar.	Cualitativa	Nominal	Mujeres: >58mm= Tercio medio aumentado (1) 51mm a 58mm = Norma (0) <51mm = tercio medio disminuido (2) Hombres: >54mm= tercio medio aumentado (1) 48mm a 54mm=Norma (0) <48mm = tercio medio	Categorías

Características Fenotípicas LPH

	facial del complejo naso maxilar.				disminuido (2)	
Longitud Mandibular Go-Me (Bjork)	Distancia dada en milímetros por los puntos Gonion (Go) y Mentón (Me)	Medir el tamaño de la longitud mandibular.	Cualitativa	Nominal	>76mm = cuerpo mandibular largo (1) 66mm a 76mm = Norma (0) <66mm = cuerpo mandibular corto (2)	Categorías
Posición maxilar Nasion Perpendicular Punto A (Nap-A) (37)	Distancia dada en milímetros desde una perpendicular de Nasion al plano de Frankfurt hasta el punto A	Ubicar la posición anteroposterior del maxilar con respecto al plano de Frankfurt	Cualitativa	Nominal	Mujeres: >2.7mm = Protrusión maxilar (1) -2mm a 2,7mm = Norma (0) < -2mm = Retrusión maxilar (2) Hombres > 4mm = Protrusión maxilar (1) -1,6mm a 4mm = Norma (0) < -1.6mm = Retrusión maxilar (2)	Categorías
Posición mandibular Nasion Perp. Pogonion (Nap-Pg) (37)	Distancia dada en milímetros desde una perpendicular de Nasion al plano de Frankfurt hasta el punto Pg	Ubicar la posición anteroposterior de la mandíbula con respecto al plano de Frankfurt	Cualitativa	Nominal	Mujeres >6,3 mm = Protrusión mandibular (1) 6,3 mm a -6,3mm = Norma (0) < -6.3mm = Retrusión mandibular (2) Hombres > 3.5 = Protrusión mandibular (1) 3.5mm a -4mm = Norma (0) < -4mm = Retrusión mandibular (2)	Categorías
A-B Plano Oclusal (60)	Es la relación existente entre los puntos A y B en relación con el plano oclusal	Relacionar anteroposteriormente el maxilar con la mandíbula para indicar una clasificación esquelética cefalométrica.	Cualitativa	Nominal	Mujeres 2mm a -2mm = Clase I (0) > 2mm Clase II esquelética. (1) < -2mm Clase III esquelética. (2) Hombres -3mm a 1mm = Clase I (0) > 1mm Clase II esquelética. (1) < -3mm Clase III esquelética. (2)	Categorías
Longitud de base de cráneo S-N	Es la distancia entre el punto Silla (S) y el punto Nasion (N)	Indicar la longitud de la base craneal anterior	Cualitativa	Nominal	>75mm = Base craneal anterior larga (1) 67mm a 75mm = Norma (0) <67mm = Base craneal anterior corta (2)	Categorías
ANB (61)	Angulo formado por los planos Nasion punto A	Relacionar anteroposteriormente el maxilar con la	Cualitativa	Nominal	2° = Clase I esquelética. (0) > 2° con el punto A por delante de B =	Categorías

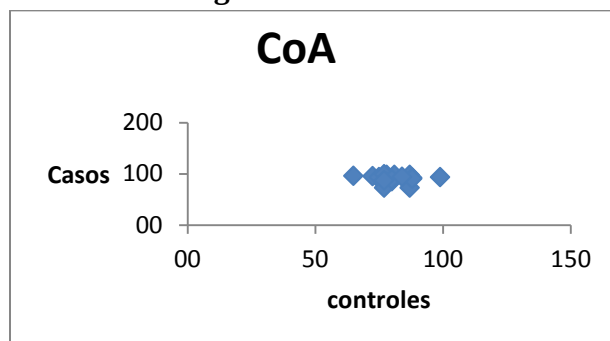
	(N- A) y Nasion punto B (N-B)	mandíbula para indicar una clasificación esquelética cefalométricamente.			Clase II esquelética. (1) <2° con el punto A por detrás de B = Clase III esquelética. (2)	
Angulo del plano Mandibular (37)	Angulo formado por el plano de Frankfort Porion-Orbital (Po-Or) y Gonion-Menton (Go-Me)	Relacionar la dirección de crecimiento mandibular con respecto a la base de craneo	Cualitativa	Nominal	Mujeres > 27mm = Crecimiento vertical (2) 18mm a 27mm=Norma (0) < 18mm= Crecimiento Horizontal (1) Hombres > 25mm = Crecimiento vertical (2) 17,5 mm a 25mm =Norma (0) <17,5mm=Crecimiento Horizontal (1)	Categorías

Variables que se tendrán en cuenta en las personas “casos y controles” características fenotípicas en fotografías 1:1

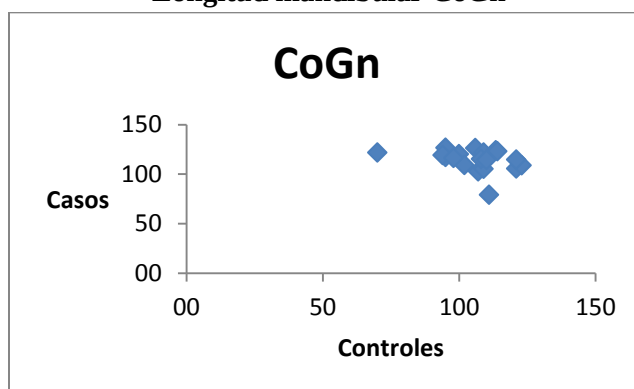
Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Interpretación	Valores que toma
Convexidad facial (62)	Es el ángulo formado por el plano Glabella Subnasal y el plano subnasal pogonion de tejidos blandos (Gl-Sn y Sn-Pg)	Describir el contorno facial	Cualitativa	Nominal	> 16° = Perfil Convexo (1) 8°-16°= Perfil recto (0) < 8° = Perfil cóncavo (2)	Categorías
Posición sagital del labio superior (62)	Es la distancia que existe desde el Stomion del labio superior a la línea subnasal-pogonion	Describir sagitalmente la posición del labio superior	Cualitativa	Nominal	>4mm= Proquelia superior (1) 2mm a 4mm=normoquelia (0) <2mm= Retroquelia superior (2)	Categorías
Posición sagital del labio inferior (62)	Es la distancia que existe desde el Stomion del labio inferior a la línea subnasal-pogonion	Describir sagitalmente la posición del labio inferior	Cualitativa	Nominal	> 3mm= Proquelia inferior (1) 1mm-3mm= normoquelia (0) < 1mm= Retroquelia inferior (2)	Categorías
Longitud facial (63)	Es la distancia que existe entre el punto Nasion (N') y el punto Menton (Me') de tejidos blandos	Determinar la dimensión vertical total de la cara.	Cualitativa	Nominal	Mujeres: >145mm = Cara larga (1) 145mm a 130mm =norma (0) <130mm = Cara corta (2) Hombres: > 130mm = Cara larga (1)	Categorías

Características Fenotípicas LPH

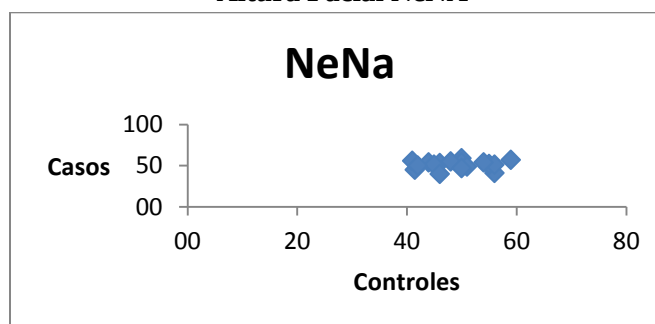
					130mm a 119mm =Norma (0) < 119 mm = Cara corta (2)	
Tercio inferior (63)	Es la distancia entre el punto Subnasal (Sn) y el punto Menton de tejidos blandos (Me')	Describir el tamaño del tercio inferior en su dimensión vertical	Cualitativa	Nominal	Mujeres: > 87mm = Cara larga (1) 87mm a 75mm =Norma (0) <75mm = Cara corta (2) Hombres: > 75mm = Cara larga (1) 75mm a 66mm =Norma (0) < 66 mm = Cara corta (2)	Categorías
Distancia interpupilar (63)	Es la distancia que existe entre la tangente externa del iris del ojo derecho y la tangente interna del iris del ojo izquierdo	Describir la distancia bipupilar	Cualitativa	Nominal	>69= Hipertelorismo ocular (1) 61mm a 69mm = norma (0) <61= Hipotelorismo ocular (2)	Categorías
Proporción base alar /longitud de la nariz. (63)	Es la simetría nasal basada en la proporción existente entre la base alar y la longitud nasal.	Describir la proporción dada entre el ancho de la base alar y la longitud nasal	Cualitativa	Nominal	<0.60 Nariz larga (1) 0.60 = Nariz proporcionada (0) >0.60 Nariz ancha (2)	Categorías
Longitud del labio superior (Sn-St) (63)	Es la distancia desde el punto subnasal hasta el punto stomion del labio superior	Determinar la longitud del labio superior	Cualitativa	Nominal	> 22mm = Labio superior largo (1) 22mm a 18mm = norma (0) < 18 = Labio superior corto (2)	Categorías

Apéndice D. Análisis de Correlación**Longitud maxilar CoA.**

Coefficiente de correlación: -0.082 r^2 : 0.007

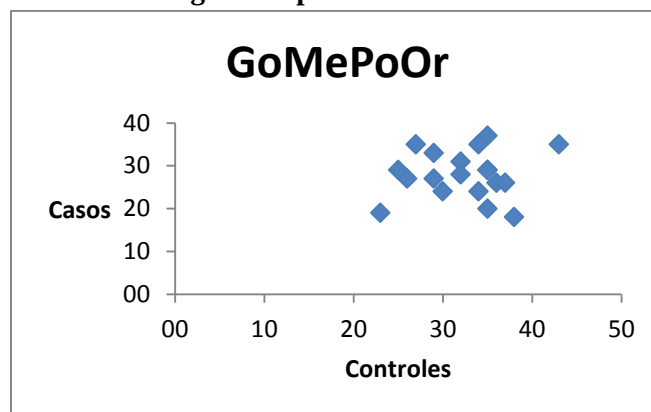
Longitud mandibular CoGn

Coefficiente de correlación: -0.32 r^2 : 0.102

Altura Facial NeNA

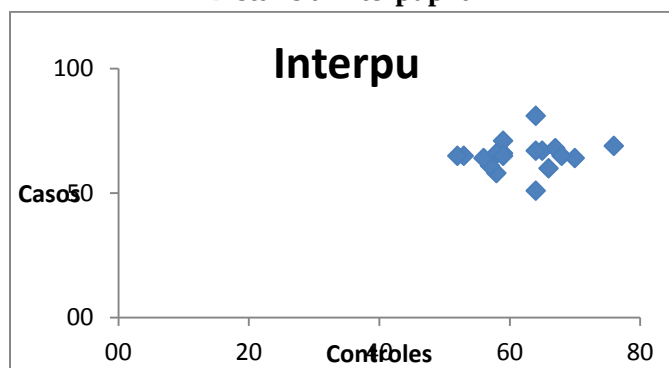
Coefficiente de correlación: 0.07 r^2 : 0.04

Angulo del plano Mandibular



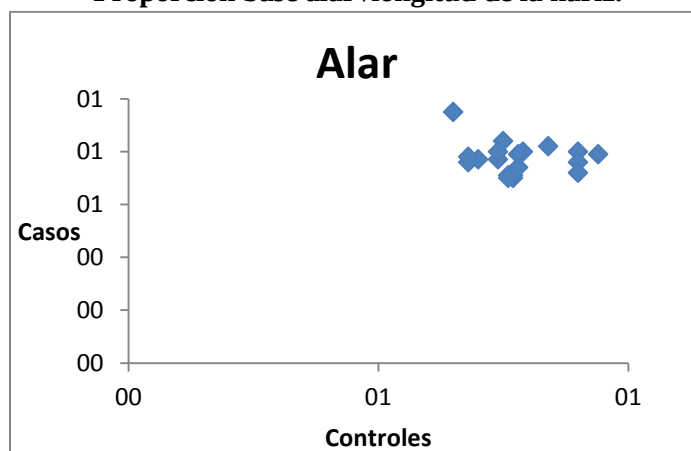
Coeficiente de correlación: 0.11 r^2 : 0.012

Distancia Interpupilar



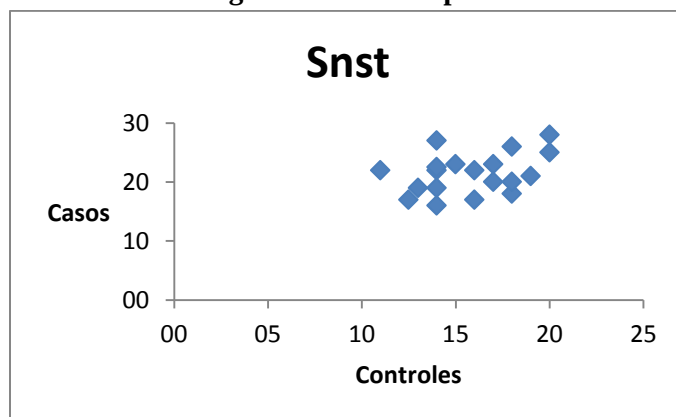
Coeficiente de correlación: 0.15 r^2 : 0.022

Proporción base alar /longitud de la nariz.



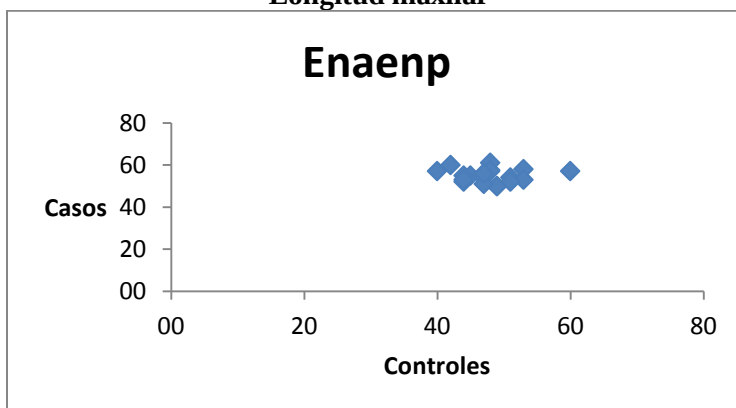
Coeficiente de correlación: -0.361 r^2 : 0.052

Longitud del labio superior



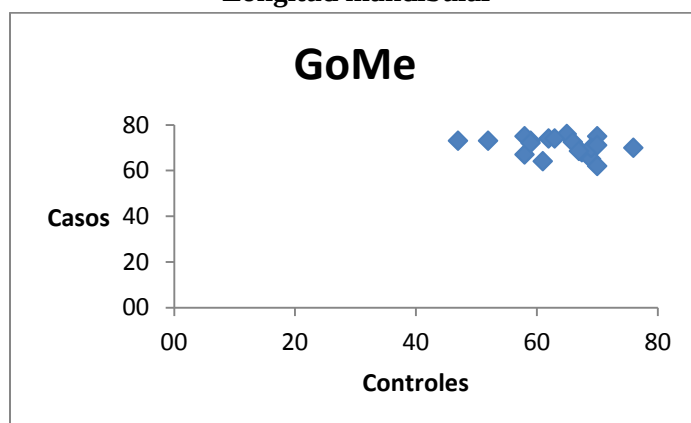
Coefficiente de correlación: -0.365 r^2 : 0.052

Longitud maxilar

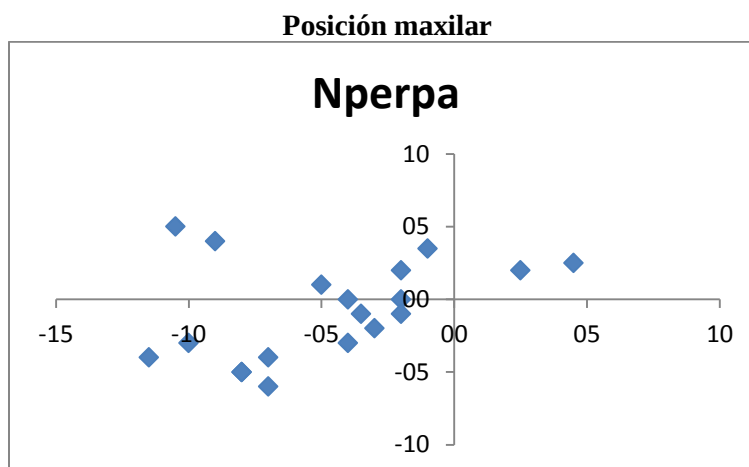


Coefficiente de correlación: -0.058 r^2 : 0.03

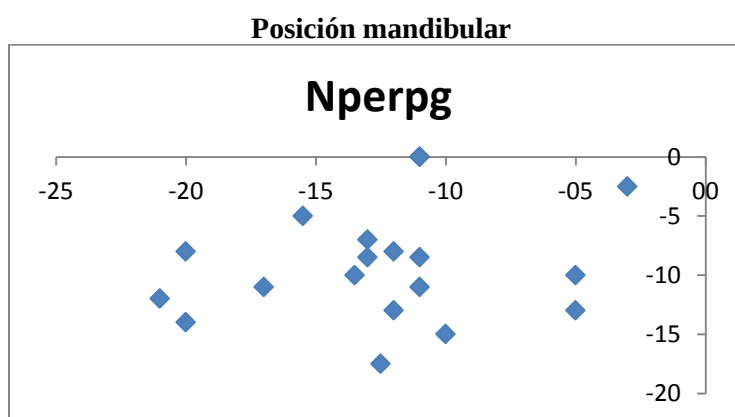
Longitud mandibular



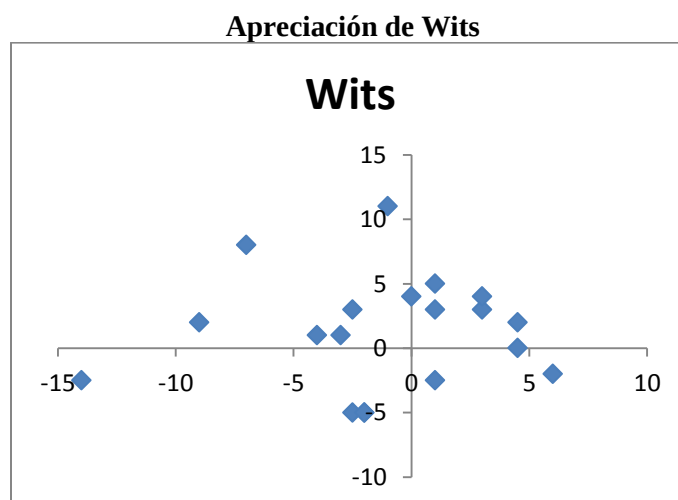
Coefficiente de correlación: -0.042 r^2 : 0.09



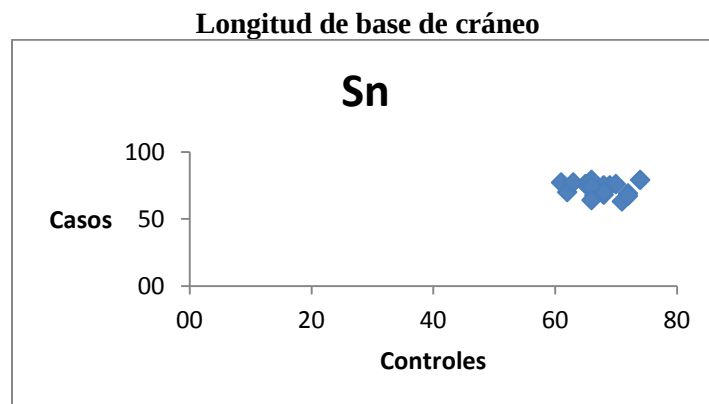
Coeficiente de correlación: -0.378 r^2 : 0.143



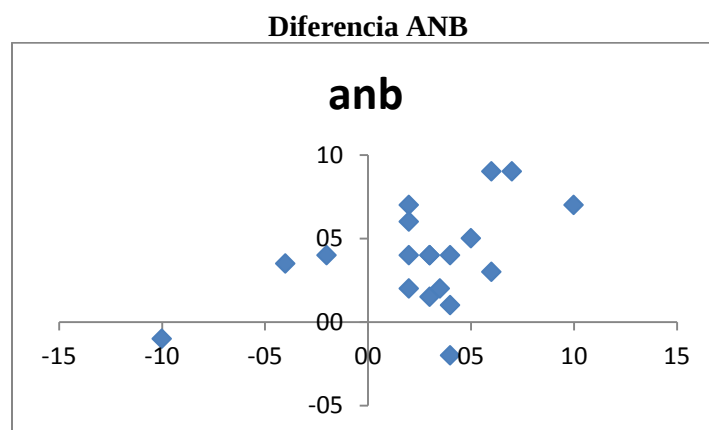
Coeficiente de correlación: 0.201 r^2 : 0.04



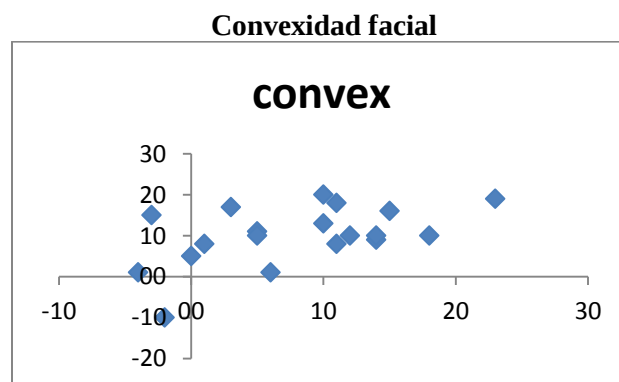
Coeficiente de correlación: 0.056 r^2 : 0.03



Coeficiente de correlación: -0.199 r^2 : 0.04

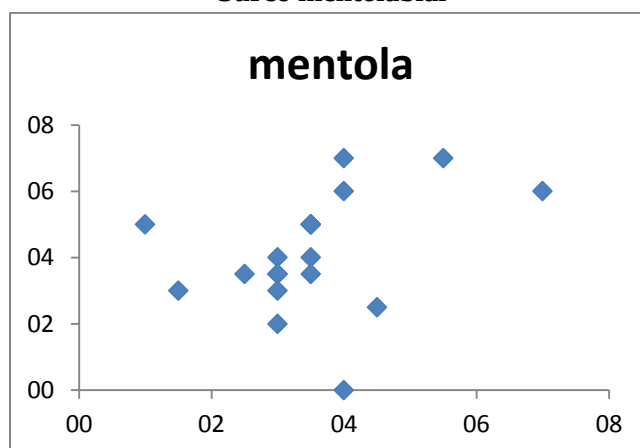


Coeficiente de correlación: 0.476 r^2 : 0.26



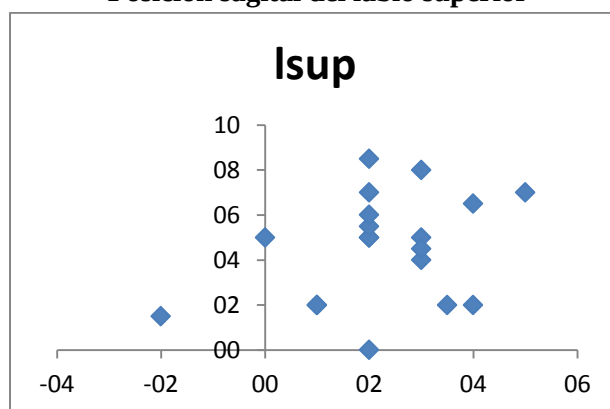
Coeficiente de correlación: 0.509 r^2 : 0.259

Surco mentolabial



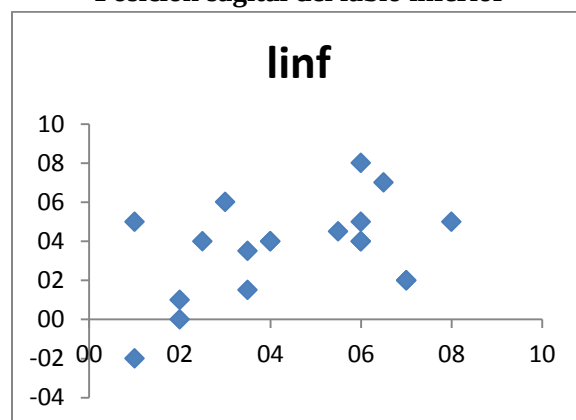
Coefficiente de correlación: 0.342 r^2 : 0.117

Posición sagital del labio superior



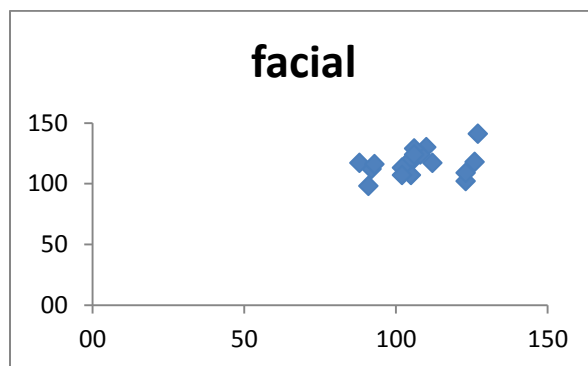
Coefficiente de correlación: 0.325 r^2 : 0.106

Posición sagital del labio inferior



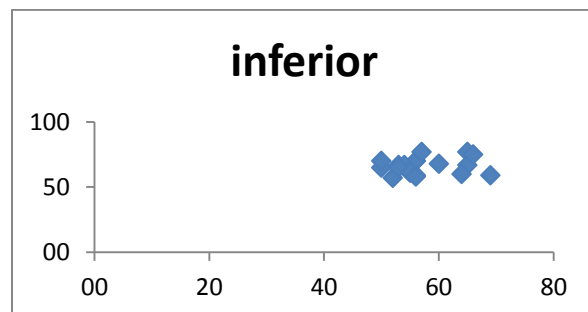
Coefficiente de correlación: 0.447 r^2 : 0.200

Convexidad facial



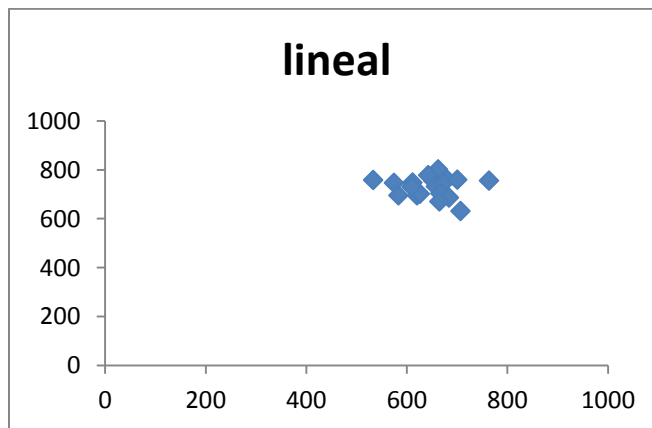
Coeficiente de correlación: 0.292 r^2 : 0.09

Altura facial inferior



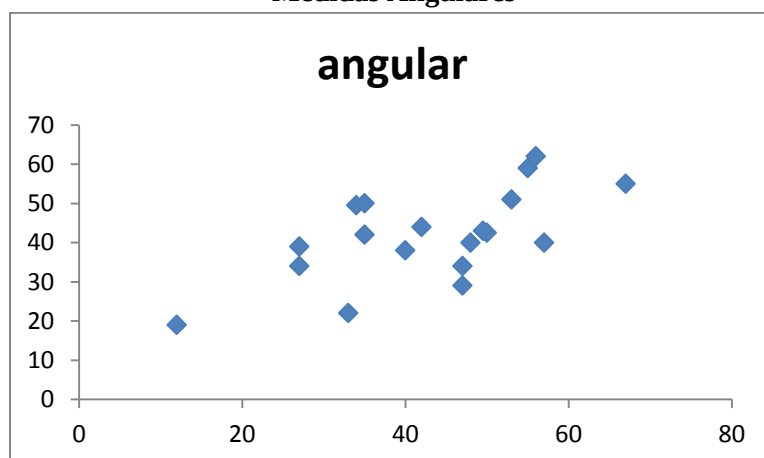
Coeficiente de correlación: 0.158 r^2 : 0.03

Medidas Lineales



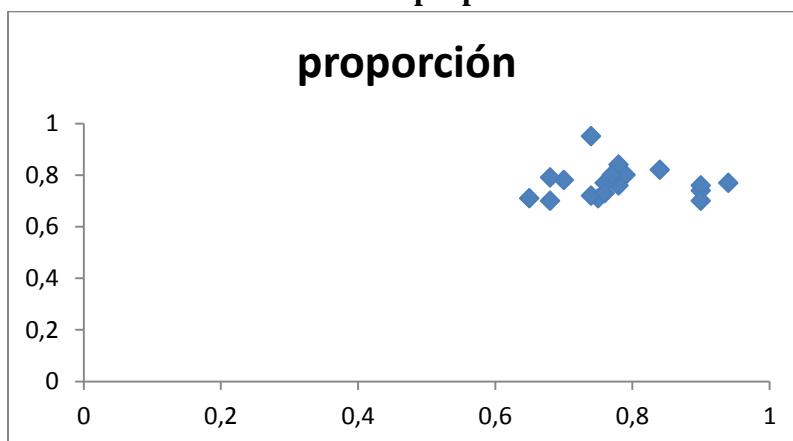
Coeficiente de correlación: -0.088 r^2 : 0.007

Medidas Angulares



Coefficiente de correlación: 0.639 r^2 : 0.408

Medidas de proporción



Coefficiente de correlación: -0.115 r^2 : 0.0001