

74
110

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



PALATOSQUISIS FAMILIAR

DAVID PEREIRA QUIÑONEZ

Guatemala, Septiembre de 1974.

PLAN DE TESIS:

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODOS
- III. HISTORIA
- IV. FISIOPATOLOGIA
- V. EMBRIOLOGIA
- VI. GENETICA:
 - a) Estudio y futuro genético en formación de paladar hendido.
- VII. CASOS PARTICULARES:
 - a) Cariograma.
 - b) Interpretación del Organograma.
 - c) Organograma.
 - d) Clave para el Organograma
- VIII. TRATAMIENTO
- IX. COMPLICACIONES
- X. RECOMENDACIONES
- XI. CONCLUSIONES
- XII. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

En el estudio de las malformaciones congénitas, aún quedan muchas incógnitas por resolver sobre los agentes etiológicos o hereditarios que participan en su formación aunque en los últimos 15 años el esfuerzo científico haya logrado solucionar muchas de estas dudas.

Aunque el presente trabajo sobre PALATOSQUISIS FAMILIAR, no pretende demostrar el valor genético familiar en la formación de ésta anomalía, si trata de demostrar el misterio en que se hunde la ciencia, al presentar 5 casos de paladar hendido puro sin otra malformación, lo que viene a demostrar que aún hay enigmas en la patogénesis de esta malformación, pues hasta la fecha podemos decir que la palatosquisis no es siempre enfermedad heredo familiar, mas sin embargo los 5 casos anteriores nos demuestran que en una familia puede presentarse con mas incidencia que en otra.

Con estos elementos de juicio, nos asalta la idea al pensar en el futuro de los niños malformados. Será la futura generación más anómala y malformante que la actual? . Qué otras anomalías se presentarán? . Sólo la genética que avanza a pasos gigantados responderá la incógnita.

II. MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración del presente trabajo de tesis, se necesitó la colaboración del Departamento de Citogenética del Hospital Roosevelt y sobre clínicos de los pacientes ingresados (los de este estudio) en el Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, con diagnóstico de Paladar Hendido.

Las historias clínicas se complementaron con varias entrevistas de los familiares y seguimientos pre y post-quirúrgico.

De los casos afectados de Paladar Hendido sólo a 3 se les efectuó exámen de laboratorio y a algunos familiares cercanos (madres y abuela).

Se revisó la bibliografía de autores extranjeros existentes en las bibliotecas de la Facultad de Medicina, Hospital Roosevelt, INCAP, bibliografía particular del Dr. Román Ferraté con el objeto de incluir los últimos adelantos y descubrimientos en todos los aspectos de Palatosquisis Familiar.

III. HISTORIA

La PALATOSQUISIS es enfermedad reconocida desde los tiempos más (10) (4) antiguos de la medicina, como lo demuestran los escritos de Hipócrates y de Paolo de Egina, en donde se describen hasta procedimientos usados en esa época. Siendo ésta una malformación que deja lesión ósea, es fácil deducir que pudo permanecer evidente desde la pre-historia del mundo.

5,000 Años antes de Cristo, los egipcios que atravezaban la época de oro de la medicina, confundieron la lesión ósea con la lesión terciaria luética del velo del paladar, sin embargo fueron los mismos egipcios los que anteponiéndose al mundo de aquella época, crearon verdaderas técnicas quirúrgicas para corregir el defecto, a veces llegando hasta la uvulectomía e intento del cierre del defecto palatino, como lo demuestran las momias que han sido estudiadas últimamente. Fueron los egipcios también los creadores de los obturadores palatinos, los cuales ocluían el defecto, y que preparaban a base de resinas aromatizadas y materiales de oro: fueron pues ellos los creadores de la Ortodoncia.

Esta malformación como dijimos anteriormente, fue confundida en parte con las lesiones que provocaba la lúes, y siendo ésta última, enfermedad de carácter epidémico durante el Siglo XIII, no es raro deducir que hasta don Cristobal Colón, descubridor de América, entrara en la polémica, al achacarle el hecho de ser el importador del Mal Gálico, Mal Mediterráneo, sinonimias con que fuera conocida también la lúes, pues algunos de los indígenas americanos que fueron a Europa para visitar la Corte de España, estaban afectos de oradaciones palatinas, las cuales últimamente se ha sabido, eran debidas al mal, llamado



IV. FISIOPATOLOGIA

VERRUGA PERUANA o MAL DE CARRION, enfermedad difundida en el Perú y otras partes de Sudamérica. A tanto llegó el temor de contagio, que toda persona afectada de paladar hendido fué considerada como luética, resabio que aún en la época actual persiste en el profano.

Bajo el punto de vista de polémica filosófico, es importante sobremanera tomar en consideración la confusión entre ésta malformación y la sífilis, pues no es raro encontrar la discusión familiar que se establece, ante el nacimiento de un niño con labio leporino o paladar hendido, el cual además de nacer con la fisura anatómica, nace además con la fisura moral que motiva la discordia familiar ocasionada por la inculpación de los progenitores, que defienden cada uno su punto de vista de salud, inculpando al cónyuge de ser el responsable del defecto.

Es una malformación congénita caracterizada por fisura palatina ósea y/ó membranosa uni o bilateral. La patogenia es actualmente desconocida aunque se ha observado formas ligadas a Trisomías de Cromosomas 13, 15, 18 y otras asociadas a malformaciones congénitas como el coloboma, arrhinencefalia y micrognatia.

(7) (8) (12) La insuficiencia congénita del paladar o rinolalia abierta es fundamentalmente una deficiencia fisiológica y en parte un defecto anatómico. La fusión del paladar duro separa las cavidades bucal y nasal, en tanto que el paladar blando funciona con la faringe en una importante acción de válvula: un mecanismo velofaríngeo. En la fonación normal ésta acción de válvula es intermitente, rápida y variable para lograr sonidos y presiones normales desviando la corriente de aire con sus ondas sonoras fuera de la boca. Sin esta acción el habla es hipernasal y la deglución se encuentra entorpecida.

(12) El déficit fonético antes y después del tratamiento se debe a la incorrecta funcionalidad de los músculos palatinos y faríngeos. Los músculos del paladar blando (extensores del velo) y de las paredes laterales y posterior de la nasofarínge (palatofaríngeos) o en la orofaringe durante la deglución, permiten determinados sonidos. Si esta válvula no funciona es difícil emitir sonidos explosivos como la P, D, B, T, G, o silibantes como la S y H.

Además existe obstrucción mecánica de los márgenes en aproximación de las partes componentes; por ejemplo: la lengua, que se ha citado como factor etiológico contribuyente. La desventaja más grave impuesta por el paladar hendido es el

8

mecanismo inadecuado que impide la fonación y la deglución normal.

9

V. EMBRIOLOGIA:

Definición:

“Malformación congénita que se caracteriza por presentar fisura única o doble localizada en el velo del paladar, la cual puede ser completa o incompleta y con límites desde la arcada dentaria anterior atravesando la fosa nasal, hasta la úvula la cual se encuentra segmentada en dos porciones laterales.” Hacia adelante puede extenderse hasta el foramen incisivo.

Clasificación de Ritchie-Davis (1922) usada ampliamente.

(9)

Grupo I. Hendiduras pre-alveolares (solamente labio)

- a) unilateral
- b) mediana
- c) bilateral

GRUPO II. Hendiduras Post-alveolares (sólo paladar)

Grupo III. Hendiduras Alveolares:

- a) unilateral
- b) bilateral

Cuando el embrión ha llegado a la octava semana de vida intrauterina la cara suele estar formada por el mesencéfalo que dará origen al cerebro; por dos rodetes superiores que se llaman botones ectodérmico o rodetes nasales y dos rodetes inferiores que corresponden a los rodetes labiales.

De las dieciocho a la treinta y dos semanas de vida intrauterina una plica mesodérmica avanza de atrás hacia adelante (de los procesos óticos del trago) para venir a invaginar los botones nasales superiores dando origen a las coanas y el labio superior para formar la nariz y el labio.

El cierre del paladar queda establecido a las veinte semanas de vida intrauterina. Morfológicamente el paladar se origina a expensas del mesodermo y cualquier anomalía en el cierre dará origen a una fisura que según vaya avanzando el crecimiento del embrión será notable, formando la lesión que se conoce con el nombre de PALADAR HENDIDO. Se ha observado que aún cerrándose embriológicamente este proceso, existe una mala implantación de los músculos elevadores del velo quedando un defecto que se conoce con el nombre de Rhinolalia abierta (paladar corto).

ANOMALIAS ASOCIADAS: (2) (9)

En el 29o/o de los casos existen otras causas. Es una cifra alta pero en ella van incluidos otras anomalías como el hipertelorismo y mandíbula pequeña que generalmente son parte de la deformación de las hendiduras. En los casos de paladar hendido el porcentaje es de 38o/o comparado con 21o/o de casos de labio leporino con o sin paladar hendido. Para evaluar estas posibilidades es necesario contar con el historial de la familia con defecto de hendiduras.

(9) Se describen anomalías en la lengua el que se observa en el caso de los pacientes estudiados (los dos hermanos).

VI. GENETICA:

(5) (14) Las deformaciones congénitas faciales parecen estar relacionadas con ambos factores: genético (factor intrínseco) y ambiental (factor extrínseco). Las anomalías de paladar hendido y labio leporino parecen resultar de la acción combinada de esos factores. El paladar hendido podría resultar del tratamiento prenatal de la madre con una gran variedad de agentes; sin embargo la herencia es de gran importancia para la mayoría de investigadores. Se considera como índice un 40o/o en gemelos monozigotos y se ha demostrado un 5o/o en gemelos dizigotos en casos de labio leporino. Aunque estos casos demuestran una tendencia en presentarse en niños de familias con antecedentes de labio leporino en un porcentaje que oscila entre 15-20o/o no obstante no hay un patrón simple en lo que respecta a la herencia aunque hay algunos autores que sugieren herencia recesiva.

Fogh-Andersen sugirió una propensión condicional con limitaciones de heterozigotos que homozigotos de manera que el defecto es más a menudo recesivo en el caso de labio leporino con o sin paladar hendido. Al paladar hendido por otra parte se le considera relacionado a un gene completamente diferente y se manifiesta como simple dominante con penetración incompleta, limitándose únicamente al sexo femenino. Otros autores (13) refieren que la etiología del paladar hendido aislado en apariencia es genéticamente distinto de la hendidura leporina con o sin aquél. De la misma manera familiares de un individuo con paladar hendido tienen un mayor riesgo de heredar el defecto, pero con menor riesgo de presentar labio leporino. (13)

(10) Respecto a la incidencia, (9) la raza negra es la que más presenta este tipo de malformaciones congénitas. La razón? ,

se ignora. Generalmente se presenta en 1:1,500 nacidos. Respecto al sexo es 1:1 y cuando se acompaña de labio leporino la proporción es de 3:2 predominante en el sexo femenino y mayor en el lado izquierdo que el derecho sin explicación alguna.

A veces se presenta (9) en forma hereditaria como el caso de dos hermanos y dos primos de paladar hendido aislado o en el caso más raro de cinco hermanos con labio leporino inferior, situación bastante rara ya que en la formación del proceso labial inferior no interviene ningún botón sino la soldadura prematura de la pláca mesodérmica que fusiona tempranamente el labio inferior. El desarrollo anormal del labio leporino o paladar hendido no solo aparece en el hombre sino que existen efectos similares en animales vertebrados inferiores como serpientes, ratones, caballos, perros, ovejas, etc... En términos generales, el labio leporino es más común en el hombre en 65o/o y el paladar hendido es en las mujeres en 66o/o quizá porque en los hombres las arcadas palatinas se fusionan tempranamente.

El riesgo de que vuelva a ocurrir en una familia que ya tiene un hijo con paladar hendido es en uno por ciento; y el riesgo para un niño en que uno de sus padres padezca de paladar hendido es de 7o/o. (13)

En estadísticas (9) suecas, finlandesas, inglesas y norteamericanas el porcentaje de presentación de esta malformación congénita es de 1.3o/o por cada 1000 nacimientos presentandose en 29o/o otras malformaciones asociadas.

(6) (11) (14) Además se ha considerado también la edad de la madre durante la concepción, según estadísticas (y se ha demostrado) el porcentaje de estos casos es de 0.37 por 1,000 en madres menores de 23 años y 1.41 por 1000 en madres mayores de 37 años. Sin embargo los datos que se disponen son pocos en lo que concierne al riesgo resultante de la unión de dos

individuos afectados ambos de labio con o sin paladar hendido, y por los casos que disponemos (14) el riesgo de que los hijos nazcan afectados parece ser un 50o/o pero es obvio que se requieran mas datos para poder emitir una opinión más concreta. En el caso reportado por Cunningham los 5 descendientes resultaron afectados.

El riesgo (5) involucrado en uniones entre individuos con paladar hendido y otros con labio leporino con o sin paladar hendido no se conoce debido a la escasez de casos reportados.

Fogh-Andersen (14) reportó recientemente 3 casos de tales familias describiendo ampliamente cada uno. En un caso solamente (padre con paladar hendido y labio leporino y madre con paladar hendido) el hijo fue afectado con el paladar hendido.

Según (9) Ingran y Wilkinsson (Hospital For Sick Children London) en pacientes con historia familiar de paladar hendido la incidencia de esta malformación es mayor presentándose en 9.5o/o más de lo normal y especialmente en niños prematuros. Los padres sanos que conciben un hijo con labio leporino o paladar hendido pueden tener una incidencia de concepción del defecto del 2-4o/o en los futuros hijos, sin embargo la situación si uno de los padres presenta paladar hendido o labio leporino la incidencia sube a 15o/o. Tenemos que en 68o/o de los casos no existe historia familiar quedando el resto del 32o/o con evidencia de génesis familiar.

(1) Otros autores (3) refieren que en las familias, la tendencia puede seguir una progresión mendeliana recesiva. Puede acompañarse de alguna deformidad. En (8) un niño con fisura bucal es 20 veces más probable de tener otras anomalías congénitas comparandolas con un niño normal; no existe correlación con zonas anatómicas adicionales de afección.

Como está mencionado anteriormente, consideran al factor ambiente (8) como contribuyente en el tiempo crítico de

la fusión de las partes de labio y paladar. Ciertas investigaciones llevadas en animales acerca de las deficiencias nutricionales que aumentan la frecuencia de fisuras bucales, la radiación, esteroides, hipoxia, alteraciones del líquido amniótico y otros factores aumentan estas anomalías. De los múltiples estudios que existen, en gemelos se señala que los factores genéticos revisten una mayor importancia en el labio leporino con fisura palatina o sin ella, que en la fisura palatina. Al parecer existe una mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas y trastornos de tipo intelectual entre los afectados siendo más frecuentes en los de fisura palatina única.

Estudio y Futuro Genético en formación de Paladar Hendido:

(1) (9) Sólo una pequeña proporción de niños afectos de paladar hendido o labio leporino puede ser demostrada como resultante de una trisomía del cromosoma 13, 15 y 18; por otra parte cuando presentan estas trisomías muestran severas malformaciones congénitas asociadas. Se acepta por ahora que sólo dos síndromes son demostrables causantes de mutaciones cromosómicas con defecto de labio-paladar:

1. Síndrome de Patau que tiene una incidencia de 1 x 9000 nacimientos con trisomías 13 ó 15.
2. Síndrome de Edwards: caracterizados con trisomía del cromosoma 18 con una incidencia de 1 x 7000.

VII. CASOS:

1. J.P. del C. de 61 años: (abuela) Sólo se practicó cariograma, fue normal, no presenta anomalía congénita.
2. V. del Cid de 35 años: sólo se practicó cariograma, fue normal, no presenta anomalía congénita.
3. M. del Cid de 22 años: sólo se practicó cariograma, fue normal, no presenta anomalía congénita.
4. A. L. del Cid de 13 años: se efectuaron cariogramas normal, cardiolipina negativo. Presenta HENDIDURA PALATINA, problema fonético.
5. C. A. L. de 5 años: se efectuaron cariogramas, fue normal, cardiolipina negativo. Presenta HENDIDURA PALATINA, frenillo lingual.
6. J. L. L. de 2 años: se efectuaron cariogramas, fue normal, cardiolipina negativo. Presenta HENDIDURA PALATINA, frenillo lingual.

NOTA: A dos casos que padecen de Paladar Hendido de este estudio fue imposible practicarles cariograma por diversas situaciones explicadas anteriormente.

NOMBRE DEL PACIENTE: J. P. del C.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

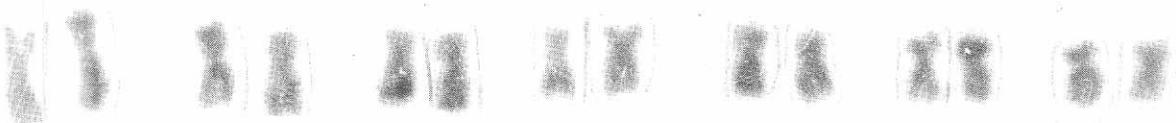
A
1-3



B
4-5



C
6-12



D
13-15



E
16-18



F
19-20



G
21-22



Eje del índice

[Signature]
Patólogo

CARIOGRAMA No.: CG-74 # 13

NOMBRE DEL PACIENTE: V. del C.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

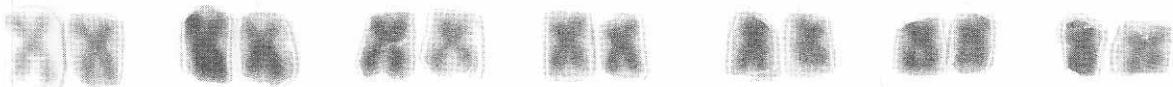
A
1-3



B
4-5



C
6-12



D
13-15



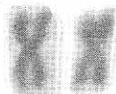
E
16-18



F
19-20



G
21-22



She del Índice

[Signature]
Patólogo

CARIOGRAMA No.: CG-74 # 14

NOMBRE DEL PACIENTE: M. del C.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

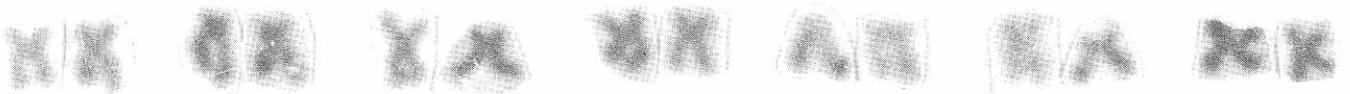
A
1-3



B
4-5



C
6-12



D
13-15



E
16-18



F
19-20



G
21-22



Eje del Índice

David Pereira Quiñonez
Patólogo

CARIOGRAMA No.: CG-74 # 16

NOMBRE DEL PACIENTE: A. L. del C.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

A
1-3



B
4-5



C
6-12



D
13-15



E
16-18



F
19-20



G
21-22



Ho del índice



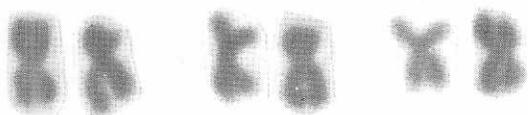
[Handwritten Signature]
Patólogo

CARIOGRAMA No.: CG-74 # 12

NOMBRE DEL PACIENTE: C. A. L.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

A
1-3



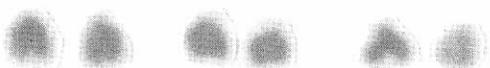
B
4-5



C
6-12



D
13-15



E
16-18



F
19-20



G
21-22



She del Índice

David Pereira Quiñonez
Patólogo

CARIOGRAMA No.: CG-74- # 15

NOMBRE DEL PACIENTE: J. L. L.

MEDICO TRATANTE: Dr. David Pereira Quiñonez

A
1-3



B
4-5



C
6-12



D
13-15



E
16-18



F
19-20



G
21-22



Cabe del findice

1.

David Pereira Quiñonez
Patólogo

b) INTERPRETACION DEL ORGANOGRAMA

Nuestro estudio en esta tesis como veremos mas adelante fue llevada para investigar la familia de estos 5 pacientes que padecen de esta malformación congénita, hemos de aclarar que no es fiel en todo ya que según el organograma hecho se observa la ausencia del resto de descendientes.

La explicación es porque a veces presentaban indiferencia y poca colaboración, sin embargo ésta familia está completamente segura que no existe otra anomalía congénita. Se efectuaron varias entrevistas para lograr el objetivo y apuntar sus resultados. Fue evaluada dicha familia hasta los bisabuelos porque como se indicó anteriormente, hasta ahí fue posible.

Es interesante notar que las dos familias (abuelos –ver organograma–) presentaban Paladar Hendido, con porcentaje del mas alto que podría presentar una población y también que en una de ellas, en la lera. generación hay un matrimonio consanguíneo, y que además de ser primos maternos aparece el 1er. caso de Paladar Hendido; luego siguiendo con el resto en la 3era. generación (la última) está otro con ésta anomalía congénita. Por el otro lado la situación es diferente, en la 3era. generación aparecen los demás casos. Todo esto nos lleva a una coincidencia que probablemente sean los Bisabuelos los portadores; desgraciadamente como se indicó anteriormente hasta los Bisabuelos no pudo ser llevada la evaluación.

d) Clave para el Organograma:



:hombre



:mujer



:portador masculino



:portador femenino



:enfermo masculino



:enfermo femenino



:consanguinidad

VIII. TRATAMIENTO:

(12) Es quirúrgico, y la edad ideal para la PALATOPLASTIA oscila entre 15 y 24 meses de edad; en síntesis podemos decir, que el ideal sería el cierre palatino cuando el niño principia a balbucear 3 palabras juntas, ejemplo "mama quiero agua".

Existen biberones especiales con obturadores y orificios laterales, para que la leche escurra por los bordes de la lengua. La fuerza propulsora de la lengua, deforma la arcada dentaria (ya de por sí deforme) por lo cual se aconseja el cierre palatino en los meses anotados.

También (12) deberá tomarse en cuenta un programa completo de rehabilitación formado por un equipo de pediatra, cirujano plástico, otorrinolaringólogo, dentista infantil, especialista en prótesis dental, en ortodoncia, logopeda, asistencia social, sicólogo, siquiatra infantil, enfermera, siendo responsable para elegir el equipo el médico del paciente.

No hemos querido extendernos en lo relativo a las técnicas quirúrgicas empleadas, las cuales son variadas y numerosas, pues nó es el objetivo del presente trabajo, pero sí queremos recalcar que la técnica debe ser escogida para cada caso, y llevada a cabo por cirujano especializado con el fin de obtener el mejor resultado estético y fisico-mecánico para el caso a tratar.

IX. COMPLICACIONES

Estas circunstancias (12) se justifican en parte por ser común los trastornos auditivos en los pacientes con paladar hendido y por la frecuencia de los dos trastornos estudiados entre aquellos niños con alteraciones numéricas y estructurales de los autosomas, si bien de estos últimos nacen muertos o fallecen en la primera o segunda infancia. El pronóstico (12) comúnmente es empeorado por infección del tracto respiratorio superior e inferior los cuales están más afectados que en los niños normales.

Con una amplia (14) entrada de aire, la faringe está sin calor y sin filtro, la turbulencia del aire está disminuía. La mucosa se congestiona y los adenoides se convierten en medios de cultivos de las bacterias de la atmósfera. Abundan las infecciones de oído; pérdidas de agudeza auditiva que puede ser bilaterales.

En los casos de paladar hendido las trompas de Eustaquio son más anchas y más cortas de lo normal y sus movimientos se perjudican por las anomalías de los músculos elevadores y tensores. Estos músculos desligados de su normal inserción son incapaces de llevar a cabo su función apropiadamente contrayendo las tubas al tragar, de manera que las sustancias extrañas puedan escurrirse. Se ha encontrado la presencia de secreción faríngea en el oído medio. Cuando en el curso de una intervención quirúrgica de cierre del paladar, los músculos se suturan juntos, la infección y sordera son concurrentes; aliado a esto existe trauma quirúrgico peligrosamente cercano a los conductos.



X. RECOMENDACIONES:

- 1.) Explicarles razonablemente que esta anomalía no es totalmente deformante si se trata durante los dos primeros años de vida.
- 2.) Ampliarles o darles más información de que si tienen un hijo con hendidura palatina no necesariamente las otras tendrán el mismo defecto, aunque si hay probabilidad de esta anomalía en próximos descendientes.
- 3.) Explicarle la importancia de practicarsele la corrección quirúrgica en los primeros años de vida.
- 4.) A pesar de la dificultad económica que presentan la mayoría de pacientes debe insistirse en la corrección estética secundaria tanto externa como interna, además de la fonética.
- 5.) Estas personas después de practicarsele corrección quirúrgica necesitan un programa de orientación para actuar con la sociedad.
- 6.) Crear instituciones con un programa completo hacia esta anomalía porque actualmente la incidencia encontrada es sumamente alta.

XI. CONCLUSIONES

1. La palatosquisis, sin ser ^{SIEMPRE} malformación genética, presenta mayor incidencia y porcentaje cuando los miembros de la familia, es decir, los progenitores, la padecen.
2. Nuestro estudio de 5 casos en una familia, coincide con estudios realizados en otros países.
3. Ciertas drogas o noxas ambientales (contaminación ambiental), el stress de la vida moderna diaria (ruidos, colores enervantes) provocan en el individuo normal, aumento de secreción de cortisona, la que en titulaciones mayores que la normal en el líquido circulante fungen como teratógenas, especialmente durante los primeros meses de gestación (comprobado en estudios experimentales con ratones a los que se les expone a luz, ruidos, colores enervantes).
4. Existe cierta predisposición a sufrir de hendidura palatina otros miembros de la familia además de los afectados.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez, Pedro J. La genética y el futuro de la humanidad. *Gaceta Médica de Caracas* 81 (3-4): 103-149, marzo-abril 1973.
2. Beder, O.E., et al. Factors associate with congenital cleft lip and cleft palate in the Pacific Northwest. *Oral Surg.* 9:1267-1273, 1956.
3. Brown, B. James, y Fryer P. Minot. Boca, lengua, maxilares y glandulas salivales. IN: Davis, Loyal, ed. *Christopher tratado de patología quirúrgica*. Trad. por Alberto Folch y Pi y José Rafael Blengio Pinto. 9 ed. México, Interamericana, 1970. pp. 275-325.
4. Drillien, C.M., Ingram, T.T.S., and Wilkinson, E.M. The causes and natural history of cleft lip and palate. Livingstone, Edinburgh, William Heinemann Medical Books, 1966. pp. 45-7.
5. Fogh-Andersen, P. Inheritance patterns of cleft lip and cleft palate. IN: Pruzansky, Samuel. *Congenital anomalies of the fase and associate structures*. Springfield, Charles C. Thomas, 1961. pp. 123-33.
6. Fraser, F.C., and Baxter, H. The familial distribution of congenital clefts of the lip and palate. *Am J Surg* 87:656-659, 1954.
7. Glickman Irving. Cavidad bucal. IN: Robbins, Stanley L. *Tratado de patología*. Trad. por Homero Vela Treviño. 3 ed. México, Interamericana, 1968. pp. 696-740.

88. Hayward, R. James. Labio leporino y paladar hendido. IN: Kruger, O. Gustavo. Tratado de cirugía bucal. México, Interamericana, 1960. pp. 363-378.
9. Holdsworth, G.W., Cleft lip and palate. 4 ed. London, William Heinemann Medical Books, 1970. pp. 1-5.
10. Jürgen, Thorwald. El alba de la medicina. Trad. por Juan Ventura y Armando Durán. Barcelona, Editorial Bruquera, 1968, pp. 249-66.
11. Mahon, B., and Mckeown, T. The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age, Am J Human Genet, 5 (2): 176-183, Junio 1953
12. Nelson, E. Waldo, Vaughan, C., Victor y Mckay, James. Tratado de pediatría. 6 ed. Barcelona, Salvat, 1971. pp. 775-6.
13. Reisman, E. Leonard and Matheny, P. Adams. Genetic and counseling in medical practice. Saint Louis, The C.V. Mosby 1969. p. 56.
14. Tiecke, Richard W., ed. Oral Pathology. New York, McGraw-Hill, 1965. pp. 635-36.

Vo. Bo. Estela Singer
Bibliotecaria

Br. DAVID PEREIRA QUIÑONEZ

Dr. ROMAN FERRATE FELICE
Asesor

Dr. ALFREDO GIL GALVEZ
Revisor

Dr. JULIO DE LEON
Director de Fase III

Dr. FRANCISCO SAENZ BRAN
Secretario

Vo. Bo.

Dr. CARLOS ARMANDO SOTO
Decano