



TESIS DE DOCTORADO

**INTEGRACIÓN MORFOLÓGICA Y
CANALIZACIÓN CRÁNEO-VÉRTEBRO-
MAXILAR EN EL SÍNDROME DE DOWN**

Marta T. García García

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2021





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Integración morfológica y canalización cráneo-vértebro-maxilar en el síndrome de Down

Dña. Marta Teresa García García

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, a 26 de julio de 2021

Fdo. Marta T. García García



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Integración morfológica y canalización cráneo-vértebro- maxilar en el síndrome de Down

Dr. Jacobo Limeres Posse
Dr. Pedro Diz Dios
Dra. María Teresa Abeleira Pazos

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por Dña. Marta Teresa García García, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, a 26 de julio de 2021

Fdo. Jacobo Limeres Posse

Fdo. Pedro Diz Dios



Fdo. María Teresa Abeleira Pazos



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dña. Marta Teresa García García declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada:

Integración morfológica y canalización cráneo-vértebro-maxilar en el síndrome de Down

En Santiago de Compostela, a 26 de julio de 2021

Fdo. Marta T. García García

A Carmen,

AGRADECIMIENTOS

- Mi más sincero agradecimiento a mi tutor el Profesor Jacobo Limeres y a mis directores de tesis los Profesores Pedro Diz Dios y María Teresa Abeleira Pazos, por su paciencia, generosidad, dedicación, sabiduría y ayuda no solo en la elaboración de este trabajo si no a lo largo de toda mi carrera profesional.
- A las personas que forman parte de la Unidad de Pacientes Especiales de la Universidad de Santiago de Compostela por su participación en este estudio y en mi formación.
- A María Pata por la precisa realización del análisis estadístico de los resultados.
- A Ully Días, por su colaboración desinteresada en la realización de este trabajo.
- Al profesor Marcio Diniz por participar en la recolección de las imágenes.
- A mis amigas: Eva, Gemma y Mery por su constante ayuda y cariño.
- A Fátima, Miriam, Patricia y Tania por ser unas grandísimas compañeras y padecerme diariamente.
- A Miriam y José, por todos sus consejos, por su ayuda inagotable en cualquier menester que se presente, por cargarme de energía y darme la fuerza para seguir cuando la tentación de dejarlo era más fuerte.
- A Adrián, por acompañarme y darme la calma y confianza en mí misma cuando más lo necesitaba.
- A mis padres, a quienes debo todo. Gracias por haberme enseñado que es realmente lo importante y por sus incansables esfuerzos y sacrificios para que yo pudiera llegar hasta aquí y ser lo que soy.

RESUMEN

Objetivo

La integración morfológica se refiere a la tendencia de las estructuras a mostrar variaciones correlacionadas porque se desarrollan en respuesta a procesos de desarrollo compartidos o funcionan en concierto con otras estructuras. El objetivo de este estudio fue determinar las relaciones que existen entre las dimensiones de diferentes estructuras cráneo-cervico-faciales en pacientes con síndrome de Down (SD).

Metodología

El grupo de estudio lo conformaron 41 individuos con SD a los que se había realizado un CBCT _en el marco de un estudio previo_, en la Unidad de Radiología Odontológica de la Universidad de Santiago de Compostela. En el archivo histórico de esta misma Unidad se seleccionaron 41 CBCT pertenecientes a individuos sin patología sistémica conocida ni malformaciones severas del macizo maxilofacial, que conformaron un grupo control (GC) apareado por edad y sexo con el grupo de estudio.

En cada CBCT se realizaron un total de 29 mediciones que se agruparon en tres bloques: dimensiones atlanto-axiales, dimensiones cráneo-cervicales y dimensiones cefalométricas.

Para determinar si existían diferencias significativas entre las dimensiones obtenidas en el SD y el GC se aplicaron los tests MANOVA y LDA. El análisis de la asociación entre bloques (por pares) se realizó con el test CCA.

Resultados

Las dimensiones evaluadas en los tres bloques de variables resultaron estadísticamente significativas al comparar SD y GC ($p < 0.001$).

La mayor capacidad de discriminación para identificar pacientes con SD y GC se obtuvo con las dimensiones cefalométricas (87.5%), seguidas de las dimensiones cráneo-cervicales (83.3%).

Con respecto a la asociación entre los bloques de mediciones dos a dos no encontramos ninguna relación significativa en los SD. Sin embargo, en el GC se confirmó que existía una correlación estadísticamente significativa entre todos los pares de bloques de variables, especialmente entre dimensiones atlanto-axiales vs las cefalométricas ($p < 0.001$) y entre las dimensiones cráneo-cervicales vs las cefalométricas ($p < 0.001$).

Conclusiones

La ausencia de relación significativa entre los tres bloques de dimensiones en las personas con síndrome de Down confirma que en este colectivo la integración morfológica cráneo-cervico-maxilar es muy pobre. Este hallazgo refuerza la propuesta de que la sobrecarga génica potencia el proceso de canalización, en detrimento de la hipótesis clásica de la inestabilidad del desarrollo amplificadas.

Palabras clave: síndrome de Down, articulación atlanto-axial, base del cráneo, cefalometría, inestabilidad del desarrollo, canalización.

RESUMO

Obxectivos:

A integración morfolóxica refírese á tendencia das estruturas a mostrar variacións correlacionadas porque se desenvolven en resposta a procesos de desenvolvemento compartidos ou funcionan de acordo con outras estruturas. O obxectivo deste estudo foi determinar as relacións que existen entre as dimensións de diferentes estruturas cranio-cervico-faciais en pacientes con síndrome de Down (DS).

Metodoloxía

O grupo de estudo estaba formado por 41 individuos con DS que foran sometidos a un CBCT _ no marco dun estudo previo_, na Unidade de Radioloxía Dental da Universidade de Santiago de Compostela. No arquivo histórico desta mesma unidade seleccionáronse 41 CBCT pertencentes a individuos sen patoloxía sistémica coñecida ou malformacións graves do macizo maxilofacial, que formaron un grupo control (CG) combinado por idade e sexo co grupo de estudo.

Realizáronse un total de 29 medicións en cada CBCT, que se agruparon en tres bloques: dimensións atlanto-axiais, dimensións cranio-cervicais e dimensións cefalométricas.

Para determinar se houbo diferenzas significativas entre as dimensións obtidas no DS e no CG, aplicáronse as probas MANOVA e LDA. A análise da asociación entre bloques (por pares) realizouse coa proba CCA.

Resultados

As dimensións avaliadas nos tres bloques de variables foron estatisticamente significativas ao comparar SD e CG ($p < 0,001$).

A maior capacidade de discriminación para identificar pacientes con DS e CG obtívose coas dimensións cefalométricas (87,5%), seguidas das dimensións cranio-cervicais (83,3%).

En canto á asociación entre os bloques de medidas dúas a dúas, non atopamos ningunha relación significativa nos SD. Non obstante, no CG confirmouse que houbo unha correlación estatisticamente significativa entre todos os pares de bloques de variables, especialmente entre as dimensións atlanto-axial fronte ás cefalométricas ($p < 0,001$) e entre as dimensións cranio-cervicais vs cefalométricas ($p < 0,001$).

Conclusiones

A ausencia dunha relación significativa entre os tres bloques de dimensións en persoas con síndrome de Down confirma que neste grupo a integración morfolóxica do cranio-cervico-maxilar é moi pobre. Este descubrimento reforza a proposta de que a sobrecarga de xenes mellora o proceso de canalización, en detrimento da hipótese clásica de inestabilidade do desenvolvemento amplificada.

Palabras clave: síndrome de Down, articulación atlanto-axial, base do cranio, cefalometría, inestabilidade no desenvolvemento, canalización.

ABSTRACT

Objective

Morphological integration refers to the tendency of anatomical structures to show correlated variations because they develop in response to shared developmental processes or function in concert with other structures. The objective of this study was to determine the relationships that exist between the dimensions of different crano-cervico-facial structures in patients with Down syndrome (DS).

Methodology

The study group was made up of 41 individuals with DS who had undergone a CBCT _in the framework of a previous study_, at the Dental Radiology Unit of the University of Santiago de Compostela. In the historical archive of this same Unit, 41 CBCTs belonging to individuals with no known systemic disorders or severe malformations of the maxillofacial region were selected, and they formed an age and sex matched control group (CG).

A total of 29 measurements were made on CBCT images of every participant, which were grouped into three blocks: atlanto-axial dimensions, crano-cervical dimensions, and cephalometric dimensions.

To determine if there were significant differences between the dimensions obtained in the DS and the CG, the MANOVA and LDA tests were applied. The analysis of the association between blocks (in pairs) was carried out with the CCA test.

Results

The dimensions evaluated in the three blocks of variables were statistically significant when comparing SD and CG ($p < 0.001$).

The highest discrimination capacity to identify patients with DS and CG was obtained with the cephalometric dimensions (87.5%), followed by the crano-cervical dimensions (83.3%).

Regarding the association between blocks (two-by-two measurements), we did not find any significant relationship in the SDs. However, in the CG it was confirmed that there was a statistically significant correlation between all pairs of blocks of variables, especially between atlanto-axial vs. cephalometric dimensions ($p < 0.001$) and between crano-cervical vs. cephalometric dimensions ($p < 0.001$).

Conclusions

Our results confirm a very poor morphological integration of the crano-cervico-maxillary complex in people with Down syndrome. This finding reinforces the proposal that gene overload enhances the channeling process, to the detriment of the classical hypothesis of amplified developmental instability.

Key words: Down syndrome, atlanto-axial joint, skull base, cephalometry, developmental instability, canalization.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	31
1.1 El complejo cráneo-cérvico-facial	31
1.1.1 Embriología.....	31
1.1.1.1 El complejo craneofacial	31
1.1.1.2 Las vértebras y su unión con el cráneo	38
1.1.2 Crecimiento y desarrollo	40
1.1.3 Anatomía funcional	45
1.1.3.1 Articulación atlanto-axial	45
1.1.3.2 Base del cráneo y relación craneovertebral.....	49
1.1.3.3 Complejo maxilofacial	52
1.1.4 Anomalías congénitas más comunes.....	55
1.1.4.1 Anomalías atlanto-axiales	55
1.1.4.2 Anomalías de la unión craneovertebral.....	57
1.1.4.3 Anomalías craneofaciales.....	58
1.1.5 Columna craneovertebral y sistema craneomandibular.....	62
1.1.6 Desviaciones yatrogénicas más comunes	65
1.2 El síndrome de Down.....	74
1.2.1 Generalidades.....	74
1.2.2 Articulación atlanto-axial	80
1.2.3 Base del cráneo y relación craneovertebral.....	85
1.2.4 Complejo maxilofacial	87
1.2.4.1 Tejidos blandos	87
1.2.4.2 Tejidos duros.....	89
1.2.4.3 Relación máxilo-mandibular y maloclusiones...	93

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	97
3 METODOLOGÍA	101
3.1 Selección de los participantes	101
3.2 Mediciones radiológicas	102
3.3 Metodología estadística.....	118
3.3.1 Efecto del sexo y la edad	118
3.3.2 Diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control.....	119
3.3.3 Asociación entre los 3 bloques de mediciones (A, B, C)	120
4 RESULTADOS	121
4.1 Dimensiones atlanto-axiales	121
4.1.1 Valores descriptivos	121
4.1.2 Influencia del sexo	122
4.1.3 Influencia de la edad.....	124
4.1.4 Capacidad discriminativa	126
4.2 Dimensiones cráneo-vertebrales.....	127
4.2.1 Valores descriptivos	127
4.2.2 Influencia del sexo	129
4.2.3 Influencia de la edad.....	130
4.2.4 Capacidad discriminativa	132
4.3 Dimensiones cefalométricas	133
4.3.1 Valores descriptivos	133
4.3.2 Influencia del sexo	134
4.3.3 Influencia de la edad.....	137
4.3.4 Capacidad discriminativa	138

4.4 Relación entre las dimensiones atlanto-axiales, las cráneo-vertebrales y las cefalométricas	139
5 DISCUSIÓN	143
5.1 Limitaciones	143
5.2 Resultados.....	146
5.2.1 Descriptivo	146
5.2.1.1 Dimensiones atlanto-axiales.....	146
5.2.1.2 Dimensiones craneovertebrales.....	150
5.2.1.3 Dimensiones cefalométricas.....	153
5.2.2 Relación por pares de bloques	156
5.2.2.1 Dimensiones atlanto-axiales vs. dimensiones craneovertebrales	156
5.2.2.2 Dimensiones atlanto-axiales vs. dimensiones cefalométricas	157
5.2.2.3 Dimensiones craneovertebrales vs. dimensiones cefalométricas.....	160
5.3 Integración morfológica y estabilidad del desarrollo	164
5.4 Integración y estabilidad en el complejo craneofacial	166
5.5 Integración y estabilidad en el complejo craneofacial en el síndrome de Down.....	171
6 CONCLUSIONES	175
7 BIBLIOGRAFÍA	177

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distancia Atlanto-Dens Sagital.....	104
Figura 2. Distancias Atlanto-Axiales y Atlanto-Dens laterales.....	105
Figura 3. Medición de Wackenheim	106
Figura 4. Medición de McRae	107
Figura 5. Medición de Chamberlain.....	107
Figura 6. Medición de McGregor.....	108
Figura 7. Método de Redlund-Johnell.....	109
Figura 8. Método modificado de Ranawat	109
Figura 9. Longitud de la apófisis odontoides	110
Figura 10. Ángulo formado entre la las líneas McRae- Wackenheim	111
Figura 11. Distancia entre la espina nasal anterior y posterior.....	112
Figura 12. Distancia desde del punto A a la perpendicular a McRae (A) y a la línea McRae (B)	113
Figura 13. Ángulo formado entre la línea McRae y el plano palatino.....	113
Figura 14. Ángulo formado entre el eje del incisivo central superior y el plano palatino.....	114
Figura 15. Longitud de la rama (A) y del cuerpo mandibular (B) ..	115
Figura 16. Distancia del punto B a la perpendicular a la línea de McRae.	115

Figura 17. Ángulo formado entre la línea de McRae y la línea Basion-Gnation..... 116

Figura 18. Ángulo formado entre la tangente a la rama y el cuerpo mandibular 117

Figura 19. Ángulo formado entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular (Gonion-Menton) 117

Figura 20. Distancia entre los puntos A y B proyectados sobre la línea de McRae 118

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mediciones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down)	121
Tabla 2. Mediciones atlanto-axiales en el grupo control.....	122
Tabla 3. Valores de las mediciones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo	123
Tabla 4. Valores de las mediciones atlanto-axiales en el grupo control en función del sexo.....	124
Tabla 5. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad	125
Tabla 6. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones atlanto-axiales en el grupo control en función de la edad.....	126
Tabla 7. Resultados del test MANOVA para las dimensiones atlanto-axiales	127
Tabla 8. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones atlanto-axiales	127
Tabla 9. Mediciones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down)	128
Tabla 10. Mediciones cráneo-vertebrales en el grupo control.....	128
Tabla 11. Valores de las mediciones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo	129

Tabla 12. Valores de las mediciones cráneo-vertebrales en el grupo control en función del sexo.....	130
Tabla 13. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad.....	131
Tabla 14. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cráneo-vertebrales en el grupo control en función de la edad	131
Tabla 15. Resultados del test MANOVA para las dimensiones cráneo-vertebrales	132
Tabla 16. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones cráneo-vertebrales	132
Tabla 17. Mediciones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down).....	133
Tabla 18. Mediciones cefalométricas en el grupo control	134
Tabla 19. Valores de las mediciones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo	135
Tabla 20. Valores de las mediciones cefalométricas en el grupo control en función del sexo	136
Tabla 21. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad.....	137
Tabla 22. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cefalométricas en el grupo control en función de la edad	138
Tabla 23. Resultados del test MANOVA para las dimensiones cefalométricas	139
Tabla 24. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones cefalométricas	139

Tabla 25. Resultados del Análisis de Correlaciones Canónicas al comparar por pares los bloques de mediciones efectuadas en el grupo de estudio (síndrome de Down)	140
Tabla 26. Resultados del Análisis de Correlaciones Canónicas al comparar por pares los bloques de mediciones efectuadas en el grupo control	141

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA1.D.	Distancia atlanto-axial derecha mesial.
AA1.I.	Distancia atlanto-axial izquierda mesial.
AA2.D.	Distancia atlanto-axial derecha medial.
AA2.I.	Distancia atlanto-axial izquierda medial.
AA3.	Distancia atlanto-axial derecha distal.
AA3.I.	Distancia atlanto-axial izquierda distal.
A-B.	Distancia entre los puntos A y B.
ADL.D.	Distancia atlanto-dens lateral derecha.
ADL.I.	Distancia atlanto-denslateral izquierda.
ADS.	Distancia atlanto-dens sagital.
A-McRae.	Distancia entre A-McRae.
A-P-McRae.	A-perpendicular a McRae.
B-P-McRae.	Distancia B-perpendicular a McRae.
CBCT.	Tomografía computariza de haz cónico.
CE.	Coefficiente estimado.
Co-Go.	Distancia Condilion-Gonion.
Chamberlain.	Medición de Chamberlain.
DE.	Desviación estándar.
EE.	Error estándar.
Eje ICS-PP.	Eje ICS-Plano Palatino.

Eje II-GoMe.	Ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton).
ENA-ENP.	Plano palatino.
F aprox.	estadístico F aproximado.
GC.	Grupo Control.
GL.	Grados de libertad.
Go-Po.	Distancia Gonion-Pogonion.
L. odontoides.	Longitud de la apófisis odontoides.
LI.	Límite inferior del coeficiente estimado.
LS.	Límite superior del coeficiente estimado.
McGregor.	Medición de McGregor.
McRae.	Medición de McRae.
McRae-PP.	McRae- Plano Palatino.
McRae-Wac.	Ángulo de McRae-Wackenheim.
McR-BaG.	Ángulo entre McRae y línea Basion-Gnation.
Rama-Cuerpo.	Ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular.
Ranawat.	Método modificado de Ranawat.
Redlund-Johnell.	Método de Redlund-Johnell.
SD.	Síndrome de Down.
T.	Estadístico T.
Wackenheim.	Medición de Wackenheim.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EL COMPLEJO CRÁNEO-CÉRVICO-FACIAL

1.1.1 Embriología

1.1.1.1 El complejo craneofacial

El esbozo de todas las grandes estructuras del cuerpo humano se establece durante el período embrionario (de la tercera a la octava semana). La fase de desarrollo rápido del embrión a partir del disco embrionario _conformado durante la segunda semana_ se caracteriza por la formación de la línea primitiva, la notocorda y tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) a partir de las cuales se generan todos los órganos y tejidos (Carlson, 2014).

Poco después de que aparezca la línea primitiva las células se desprenden de su capa profunda y forman una red laxa de tejido conectivo denominada mesénquima, algunas de cuyas células constituyen el mesodermo. En el proceso de neurulación, durante la tercera semana, se forman la placa neural, los pliegues neurales, la cresta neural y el tubo neural. Al configurarse estas estructuras, el mesodermo intraembrionario prolifera para formar dos columnas de mesodermo paraxial que se continúan lateralmente con el mesodermo intermedio, que se adelgaza lateralmente de forma gradual para conformar el mesodermo lateral. El polo craneal de la columna paraxial del mesodermo se divide en dos o tres pares de cuerpos cuboidales llamados somitos que dan lugar a parte del esqueleto axial (Moore et al, 1996). El extremo dilatado de la placa neural indica que en esa región se desarrollarán el encéfalo, el cráneo y la cara del embrión.

En la cuarta semana se produce un crecimiento rápido del tubo neural y se forman las vesículas encefálicas primarias. Al mismo tiempo, en el área ventral al encéfalo en desarrollo se encuentra la cara, constituida por el estomodeo que es una depresión más o menos central rodeada de unos relieves que son las prominencias faciales. Estas prominencias faciales están constituidas por 5 abultamientos: el proceso frontonasal medial que es único y está ubicado por encima del estomodeo, los procesos maxilares que son dos y se colocan a ambos lados del estomodeo, y los procesos mandibulares que también son dos y se sitúan alrededor del estomodeo debajo de los procesos maxilares (Gómez de Ferraris y Campos, 2009; Arteaga y García, 2017).

La cabeza estará conformada por la cara y las vesículas encefálicas. Caudalmente se observa un estrechamiento del cuerpo del embrión que constituirá la región cervical. La membrana bucofaríngea, situada al fondo del estomodeo, se rompe al final de la cuarta semana permitiendo el acceso a la faringe primitiva; esta estructura, está rodeada ventrolateralmente por 5 arcos faríngeos y 4 surcos, bolsas y membranas faríngeas que aparecen siguiendo una secuencia cefalocaudal y constituyen el denominado aparato faríngeo; los arcos faríngeos forman esencialmente parte del cuello, aunque el primero y el segundo también tienen un papel importante en la configuración de la cara (Chiego, 2014).

Del tubo neural se desprenden células de la cresta neural en dirección ventrolateral que llegan a los primordios faciales y al aparato faríngeo, y que junto con el mesodermo local constituirán el tejido muscular, conectivo, esquelético y vascular de las regiones craneofacial y cervical.

Cada arco faríngeo tiene un núcleo de mesénquima _derivado del mesodermo paraxial y lateral, y de células de la cresta neural_, que está recubierto por endodermo en su cara interna y ectodermo en su cara externa. En el mesénquima de cada arco faríngeo hay un vaso sanguíneo, un cartílago, un primordio muscular y un nervio (Arteaga y García, 2017).

Del primer arco se derivan dos prominencias o mamelones maxilares y dos mandibulares, que se acaban fusionando para conformar una prominencia dorsal maxilar y otra ventral mandibular. Ambos procesos contribuyen a la formación de la mandíbula y el maxilar. La prominencia maxilar crece y se dirige hacia arriba y hacia delante, extendiéndose por debajo de la región del ojo y por encima de la cavidad bucal primitiva. El proceso mandibular progresa hacia la línea media por debajo del estomodeo y contiene el cartílago de Meckel, que constituye el molde en forma de herradura alrededor del cual se desarrolla la mandíbula. Los procesos mandibulares se fusionan lateralmente con los maxilares en la región superficial para configurar la mejilla, limitando la apertura bucal. A partir del primer arco faríngeo se forman también la porción escamosa del hueso temporal, el hueso cigomático y los huesos palatinos (Chiego, 2014).

El segundo arco o arco hioideo también da origen a la apófisis estiloides del hueso temporal, a las porciones craneales y el asta menor del hueso hioides, y al ligamento estilohioideo que las conecta. El resto del hioides (asta mayor y porción más caudal) se desarrolla a partir del tercer arco (Arteaga y García, 2017).

Al finalizar la cuarta semana, a cada lado de la prominencia frontonasal se observa un engrosamiento local del ectodermo superficial, que son las placodas nasales u olfatorias. En el curso de la quinta semana las placodas se invaginan en la parte media para formar las fosas nasales. En la sexta semana los bordes de las fosas crecen hasta sobresalir, constituyendo los procesos nasales. Se denomina proceso nasal lateral a la porción externa del borde de la fosa y proceso nasal medio a la porción interna del mismo (Gómez de Ferraris y Campos, 2009).

La nariz se formará a partir de las 5 prominencias faciales: la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz y la frente; los mamelones nasales externos forman las aletas y los procesos nasales internos fusionados dan lugar a la punta de la nariz (Sorolla, 2010).

El paladar se desarrolla a partir de dos esbozos, el paladar primario (proceso palatino medio) y el paladar secundario que se desarrolla a partir de dos proyecciones mesenquimales que se originan en la profundidad de las eminencias maxilares. Estas estructuras se llaman procesos palatinos laterales o placas palatinas. Primero estos procesos se fusionan con el paladar primario y posteriormente entre sí (Moore, 1996).

A las 10-12 semanas, al finalizar el período embrionario, la conformación de los tejidos blandos ya está avanzada y empieza la formación y mineralización de los tejidos duros. Los huesos se forman por dos procesos que ocurren casi simultáneamente: la histogénesis del tejido óseo y la osificación, que es el desarrollo del hueso como órgano (Gómez de Ferraris y Campos, 2009).

Las células del mesodermo originan el mesénquima, que es una red de tejido conjuntivo embrionario poco organizado, que se distribuye por todo el embrión (Webster y de Wreede, 2013). Las células osteoprogenitoras _derivadas de las células mesenquimáticas_, al ser estimuladas por diferentes factores inician la histogénesis del tejido óseo, ya que se transforman en osteoblastos que comienzan a sintetizar matriz ósea que conformará las trabéculas osteoides sobre las que se depositarán las sales minerales óseas (Gómez de Ferraris y Campos, 2009).

La osificación consiste en la sustitución de tejido conectivo por tejido óseo, y representa la génesis del proceso de formación de los huesos. Existen básicamente dos tipos de osificación, la intramembranosa y la endocondral.

En la osificación intramembranosa el mesénquima crea un andamiaje hueco con la forma aproximada que tendrá el futuro hueso, que se conformará a partir de la secreción de matriz ósea directamente en el tejido conjuntivo, sin la formación intermedia de cartílago. Inicialmente las células mesenquimatosas se condensarán y diferenciarán en osteoblastos que forman centros de osificación primaria u osteoide. Los centros de osificación ricos en capilares,

fibras colágenas y osteoblastos elaboran tejido osteoide dispuesto en forma de trabéculas constituyendo una red tridimensional esponjosa. En los espacios intertrabeculares el mesénquima forma médula ósea. El tejido mesenquimatoso circundante externo a las zonas osificadas se diferencia en periostio, que originará nuevas trabéculas. Este tejido óseo no laminar es sustituido después del nacimiento por un tejido secundario laminar. En las zonas periféricas del hueso se disponen como tejido compacto formando las tablas externa e interna y en la zona intermedia hay tejido óseo esponjoso denominado diploe. Este patrón de osificación es típico de los huesos planos (Gómez de Ferraris y Campos, 2009; Chiego, 2014).

En la osificación endocondral se establece un molde de cartílago hialino para guiar la formación ósea. Comienza con la condrogénesis, cuando un conjunto de células mesenquimales se agrupan y se condensan conformando una plantilla de condrocitos que albergará el futuro hueso. Estos condrocitos maduran, se hipertrofian y mueren de forma programada (apoptosis); paralelamente se forman vasos sanguíneos y se reclutan osteoblastos para la remineralización de la matriz circundante, configurándose finalmente el centro de osificación. En los puntos de osificación el cartílago se convierte en hueso y aparecen islotes óseos embebidos en el cartílago circundante. Aunque el cartílago crece rápido es inmediatamente sustituido por hueso, hasta que finalmente solo persisten pequeñas zonas de cartílago interpuestas entre grandes secciones de hueso. Este tipo de osificación se observa en los huesos de la base del cráneo o en la rama de la mandíbula (Webster y de Wreede, 2013; Proffit, 2013).

El cráneo consta de dos partes bien diferenciadas, el neurocráneo que rodea al cerebro y el viscerocráneo que envuelve la cavidad bucal, la faringe y las vías respiratorias altas.

El neurocráneo se divide a su vez en desmocráneo y condrocráneo. El desmocráneo comprende los huesos que forman la bóveda craneal (frontal, parietal, porción escamosa del temporal y porción interparietal del occipital) y presenta un patrón de osificación membranosa. El condrocráneo lo conforman los huesos de la base del

cráneo (porción petrosa y mastoides del temporal, occipital, esfenoides y etmoides) y su osificación es de tipo endocondral. En el recién nacido, los huesos del neurocráneo están separados por suturas y fontanelas que son áreas de tejido conectivo que permiten la expansión del cráneo como consecuencia del crecimiento del encéfalo en los primeros años de vida. (Carlson, 2014).

El viscerocráneo está constituido por los huesos de la cara. Las células responsables de la formación del esqueleto facial se originan en los arcos faríngeos. Durante su desarrollo también presenta los dos tipos de osificación, intramembranosa y la endocondral. El viscerocráneo cartilaginoso se genera principalmente a partir del mesénquima derivado de las células de la cresta neural del primer y segundo arcos faríngeos; a partir del primer arco se formarán los cartílagos del martillo y el yunque, mientras que del segundo arco surgirán el estribo, la apófisis estiloides del temporal y parte del hueso hioides (astas menores y la parte superior del cuerpo) (Webster y de Wreede, 2013). El viscerocráneo membranoso se origina también del mesénquima derivado de las crestas neurales, que se condensa formando las prominencias maxilar y mandibular; de la prominencia maxilar surgirán la porción escamosa del temporal, el maxilar superior y el arco cigomático, mientras que en la prominencia mandibular el mesénquima se condensará alrededor del cartílago de Meckel para conformar la mandíbula (Webster y de Wreede, 2013; Arteaga y García, 2017).

El patrón de osificación de la mandíbula es mixto, intramembranoso en el cuerpo y endocondral en la rama mandibular. El cartílago de Meckel, o cartílago primario, sirve como guía o sostén para la osificación pero no participa directamente en ella; este proceso se denomina osificación yuxtaparacondral, ya que tiene lugar en forma de una estructura paralela ubicada al lado del cartílago.

Aproximadamente a las 7 semanas de gestación comienza la formación del tejido óseo en la vecindad del ángulo formado por las ramas del nervio mentoniano y del nervio incisivo, una vez separadas del dentario inferior; este proceso se inicia con la aparición de un

anillo óseo alrededor del nervio mentoniano, y posteriormente las trabéculas se proyectan hacia atrás y adelante, en relación con la cara externa del cartílago de Meckel. El hueso del cuerpo mandibular va creciendo en forma de canal abierto hacia arriba, en el que se alojan el paquete vasculo-nervioso y los gérmenes dentarios. La porción ventral de cartílago de Meckel es la que guía la osificación intramembranosa del cuerpo mandibular, el sector distal se encargará de conformar los huesecillos del oído medio y la porción intermedia configurará el ligamento esfenomaxilar. El resto del cartílago involuciona, salvo una pequeña zona a nivel de la zona incisal (Gómez de Ferraris y Campos, 2009; Carlson, 2014).

A partir de las 12 semanas aparecen en el mesénquima otros centros de condrogénesis independientes del cartílago de Meckel, relacionados con la osificación endocondral de la rama mandibular. Existen 4 centros cartilagosos secundarios: el coronoideo, el incisivo (sinfisial o mentoniano), el condíleo y el angular. Los cartílagos coronoideo y angular desaparecen en el feto a término, mientras que el sinfisial persiste hasta los dos años de vida. Durante la vida fetal, las dos hemi-mandíbulas están unidas por una sincondrosis (sífnisis fibrocartilaginosa), que en la etapa postnatal será reemplazada gradualmente por hueso. El cartílago condíleo es el de mayor tamaño y tiene un papel importante en el crecimiento de la rama mandibular; a comienzos del período fetal se fusiona con la rama en desarrollo y persistirá como una lámina delgada hasta los 20 años de edad. En las zonas donde aparecen los cartílagos secundarios se insertarán los músculos masticadores; esta interrelación músculo-nervio y tejido óseo promueve una función inductora (matriz funcional), donde cada una de estas estructuras estimula el desarrollo de los tejidos adyacentes. Los gérmenes dentarios estimulan el desarrollo de los procesos alveolares que luego se incorporarán al cuerpo mandibular (Gómez de Ferraris y Campos, 2009; Carlson, 2014).

En relación al maxilar superior, la osificación intramembranosa comienza al terminar la sexta semana a partir de dos puntos de osificación situados por fuera del cartílago nasal, uno anterior o premaxilar y otro posterior o postmaxilar. A partir del premaxilar se forman trabéculas que se dirigen hacia arriba para formar la parte

anterior de la apófisis ascendente, hacia delante en dirección a la espina nasal anterior y hacia las apófisis alveolares incisivas.

A partir del punto de osificación postmaxilar las espículas óseas se proyectan en 4 direcciones: hacia arriba para formar la parte posterior de la apófisis ascendente, hacia el piso de la órbita, hacia la zona de la apófisis malar y hacia la porción alveolar posterior (desde los caninos hasta los molares). Todas estas trabéculas en conjunto forman la porción ósea externa del maxilar. La osificación interna se inicia más tarde; las trabéculas óseas avanzan por dentro de las crestas palatinas hasta que, alrededor de las 12 semanas, los procesos palatinos laterales se fusionan (rafe palatino) configurando el paladar primario, que se une hacia arriba con el tabique nasal formando el techo definitivo de la cavidad bucal y el piso de las fosas nasales; el paladar secundario o posterior se forma a partir de dos porciones de mesodermo de los procesos maxilares (Gómez de Ferraris y Campos, 2009).

1.1.1.2 Las vértebras y su unión con el cráneo

En la cuarta semana, a lo largo del eje cráneo-caudal del embrión, se forman las vértebras a partir de los somitas. Típicamente, cada vértebra se compone de un cuerpo y un arco vertebral que se originan por la fusión de varios componentes cartilagosos provenientes del esclerotoma del somita. Las células mesenquimatosas del esclerotoma se separan del somita y migran hacia la zona media para rodear a la notocorda y terminar incluyéndola; entonces se organizan y se separan en una porción craneal y otra caudal. La mitad craneal contiene células poco compactadas, mientras que en la mitad caudal estas se encuentran muy condensadas. Se considera que cada cuerpo vertebral se genera por la contribución de dos pares de somitas contiguos, de forma que el segmento caudal de cada esclerotoma se une al segmento craneal del siguiente.

Una vez conformado el cuerpo vertebral, la notocorda degenera hasta hacerse vestigial en el área donde se desarrollan los discos intervertebrales. Aquí origina el núcleo pulposo del disco, que

posteriormente se rodea de fibras circulares del anillo fibroso, hasta constituir el disco intervertebral. (Arteaga y García, 2017).

Los arcos vertebrales también se generan a partir de la porción lateral del esclerotomo, pero a diferencia de las células que conformarán el cuerpo vertebral, estas lo harán desde una región más dorsal. Las células del esclerotomo lo rodean y, dorsalmente a él, se unen con las células del esclerotomo contralateral para formar las láminas y los procesos espinosos (Arteaga y García, 2017).

Entre el grupo de vértebras cervicales, las dos primeras, atlas y axis, tienen características peculiares por su morfología, además de que guardan una estrecha relación con los huesos de la base del cráneo. En el atlas, el *centrum* que originará el cuerpo está reducido y es atravesado por la apófisis odontoides del axis, una estructura desarrollada por la fusión del *centrum* que debía pertenecer al atlas y su propio *centrum*. El atlas se origina por la fusión de la porción caudal del último esclerotomo occipital y la porción cefálica del primer esclerotomo cervical. El cuerpo del axis se desarrolla a partir del primer y segundo esclerotosos cervicales. La zona apical de la apófisis odontoides se forma a partir del cuarto esclerotomo occipital, mientras que la base tiene su origen en el primer esclerotomo cervical (Boleaga-Durán, 2006; Webster y de Wreede, 2013; Arteaga y García, 2017).

El desarrollo de las vértebras se produce a expensas de tres puntos de osificación primarios, uno para el cuerpo vertebral y uno para cada arco. En las caras superior e inferior de los cuerpos vertebrales aparecen puntos complementarios que se denominan puntos epifisarios vertebrales. La soldadura de los puntos de osificación se realiza en dos etapas: en torno a los dos años, los dos puntos posteriores y laterales se juntan para cerrar el foramen vertebral por detrás; entre los 8 y los 10 años, se consuma la soldadura del cuerpo y los macizos posteriores (Latarjet y Ruiz, 2006).

1.1.2 Crecimiento y desarrollo

Los términos crecimiento y desarrollo están estrechamente relacionados pero no son sinónimos. El crecimiento es un aumento de tamaño o de número, mientras que el término desarrollo se refiere a un aumento de la complejidad. El crecimiento es un fenómeno anatómico, mientras que el desarrollo es fisiológico y conductual (Aguila y Enlow, 1993).

El crecimiento sigue un patrón que refleja la proporcionalidad de un grupo complejo de dimensiones en un momento determinado, así como de los cambios que se producen en esas relaciones proporcionales con el tiempo. De este modo, a partir del tercer mes de vida fetal, la contribución proporcional de la cabeza y la cara al tamaño total del cuerpo disminuye progresivamente. En un patrón de crecimiento normal, los órganos y tejidos no crecen al mismo ritmo. Hay un gradiente cefalo-caudal de crecimiento que significa que existe un eje de crecimiento en aumento desde la cabeza a los pies. Incluso centrándonos en la zona de la cabeza y de la cara, cabe esperar que la mandíbula, que está más alejada del cerebro, crezca más y más tarde que el maxilar superior. Este patrón de crecimiento es previsible y predecible, pero puede estar expuesto a ciertos cambios (Proffit, 2013).

Existe cierta variabilidad inter-individual en los patrones de crecimiento y desarrollo. Es importante identificar si el individuo representa una variación extrema dentro del rango de la normalidad o excede los límites considerados normales, para lo cual se dispone de algunas tablas de crecimiento estandarizadas. También existen variaciones cronológicas en el crecimiento y el desarrollo, por lo que un mismo acontecimiento afecta a distintos individuos en diferentes momentos (Proffit, 2013).

A nivel celular se reconocen tres opciones de crecimiento: la hiperplasia, la hipertrofia y la secreción de sustancia extracelular. La hiperplasia es la más frecuente y característica de todas las formas de crecimiento y consiste en un aumento del número de células. La

hipertrofia se produce solo en una serie de circunstancias especiales y expresa un aumento del tamaño de cada una de las células. La secreción de sustancia extracelular se produce en todos los tejidos del cuerpo, y contribuye a incrementar el tamaño independientemente del número o del tamaño de las propias células.

En los tejidos duros (huesos, dientes y a veces los cartílagos) se han confirmado estos tres tipos de procesos. A diferencia de lo que ocurre en los tejidos blandos, en los duros la sustancia extracelular una vez excretada se mineraliza. Aunque en los tejidos blandos también puede haber secreción de sustancia extracelular, estos crecen fundamentalmente por una combinación de hiperplasia y de hipertrofia, que se conoce como crecimiento intersticial. Este crecimiento intersticial es característico del cartílago no calcificado, que en la mayoría de los casos se comporta como un tejido blando. Sin embargo, el crecimiento intersticial también es relevante para el sistema esquelético, ya que una parte del mismo tiene su origen en el cartílago, como ya se ha señalado previamente. La mineralización y la formación de los tejidos duros son incompatibles con el crecimiento intersticial, por lo que los procesos de hiperplasia, hipertrofia y secreción de sustancia extracelular se producen exclusivamente en la superficie, evitando el seno de la masa mineralizada. En la superficie del hueso se registra un proceso de aposición directa por la actividad de las células del periostio; este evento es modificable por eliminación de hueso en un área determinada (reabsorción) y adición de hueso en otra (aposición); el equilibrio entre aposición y reabsorción constituye un componente fundamental del proceso de crecimiento (Proffit, 2013).

En el complejo craneofacial participan por lo tanto tres tipos de crecimiento: el cartilaginoso, basado en la proliferación de cartílago y posterior osificación, el sutural, por aposición ósea a nivel de las suturas que separan los huesos, y el periostal-endostal, por una proliferación ósea a partir de la membrana perióstica y de los espacios medulares internos (Canut et al, 2000). El predominio de un tipo de crecimiento u otro varía entre diferentes localizaciones del complejo craneofacial.

Bóveda craneal

La bóveda craneal está formada por los huesos planos que recubren la superficie externa del cerebro. En la superficie de estos huesos, desde que se inicia la osificación intramembranosa, el proceso de crecimiento es en su totalidad el resultado de la actividad perióstica. Los procesos de crecimiento y remodelación se concentran fundamentalmente a nivel de las suturas craneales, aunque también se observan modificaciones en las superficies externas e internas. Al nacer, los huesos planos están separados por unos espacios abiertos o fontanelas de tejido conjuntivo laxo, lo que permite que el cráneo se deforme el momento del parto; después del nacimiento van desapareciendo las fontanelas por aposición ósea en sus bordes, aunque los huesos permanecen separados por una delgada sutura recubierta de periostio hasta la edad adulta, cuando se fusionan (Singh, 2009). Durante el crecimiento, el contorno se va modificando por un proceso de remodelación, en el que existe una tendencia a eliminar hueso de la superficie interna de la bóveda craneal y simultáneamente a añadir hueso neoformado a la superficie externa (Solano, 1986; Proffit, 2013).

Base del cráneo

La base del cráneo constituye el suelo óseo situado bajo el cerebro y también conforma la línea divisoria entre el cráneo y la cara. Como ya se ha señalado, la osificación de los huesos de la base craneal es endocondral; sin embargo, la remodelación condral se manifiesta especialmente en torno a la línea media, mientras que en las áreas laterales es más importante el crecimiento en torno a las suturas y la remodelación superficial. En los centros de osificación del condrocráneo persisten franjas de cartílago denominadas sincondrosis, que se caracterizan por una zona central de hiperplasia celular con franjas de condrocitos en maduración que terminan siendo reemplazados por hueso. Las sincondrosis especialmente relevantes en el proceso de crecimiento son las que existen entre el esfenoides y el occipital (sincondrosis esfeno-occipital), entre las dos partes del

esfenoides (sincondrosis inter-esfenoidal), y entre el esfenoides y el etmoides (sincondrosis esfeno-etmoidal) (Singh, 2009; Proffit, 2013).

Complejo nasomaxilar

El complejo nasomaxilar está constituido por la nariz, el maxilar y los pequeños huesos asociados. En el maxilar superior, de osificación intramembranosa, el crecimiento se produce por aposición de hueso en las suturas que existen entre el propio maxilar y la base del cráneo, y también por un proceso de remodelación superficial. El crecimiento de la base del cráneo empuja al maxilar en sentido posteroanterior; este empuje junto con el crecimiento de las suturas, hace que el maxilar se desplace hacia abajo y hacia afuera con respecto al cráneo y a su base. Aproximadamente a los 7 años de edad el crecimiento de la base del cráneo se detiene, y desde entonces el único mecanismo que lleva el maxilar hacia delante es el crecimiento de las suturas.

Las suturas que fijan al maxilar en la zona posterosuperior están situadas de tal manera que permiten su recolocación _hacia abajo y hacia delante_ y la posibilidad de que se vayan rellenando progresivamente por proliferación ósea. Se produce aposición ósea a ambos lados de esta sutura, por lo que los huesos que se unen al maxilar también aumentan de tamaño. En la región de la tuberosidad, parte del borde posterior del maxilar es una superficie libre, a la que se irá añadiendo hueso hasta crear un espacio adicional necesario para facilitar la erupción dentaria (Proffit, 2013).

A medida que el hueso crece en sentido anteroinferior, las superficies frontales del maxilar van remodelándose y se va eliminando hueso de la superficie anterior _a pesar de que esta crezca hacia delante_. Sin embargo, en la bóveda palatina la remodelación no se opone a la dirección del desplazamiento; la zona se desplace hacia abajo y hacia delante con el resto del maxilar, y se va eliminando hueso del lado nasal mientras se incorpora en el vestibular. En la zona anterior de la apófisis alveolar se produce una reabsorción del hueso superficial, que contrarresta el crecimiento anterior por desplazamiento del maxilar (Solano, 1986).

Mandíbula

El crecimiento mandibular se produce por la actividad endocondral y perióstica y, mínimamente, por el desplazamiento de la articulación temporomandibular ocasionado por el crecimiento de la base del cráneo. En el cartílago que recubre la superficie del cóndilo mandibular, se producen procesos de hiperplasia, hipertrofia y sustitución endocondral. Con relación al cráneo, el mentón se desplaza hacia abajo y hacia delante, mientras que la mandíbula crece hacia atrás y hacia arriba. Aunque en la parte anterior de la mandíbula se producen muy pocos cambios, los principales puntos de crecimiento se encuentran en la superficie posterior de la rama y en las apófisis condilar y coronoides. El cuerpo se alarga por aposición perióstica sobre la superficie posterior, y la rama crece en altura por reposición endocondral a nivel condilar y por remodelación superficial. La remodelación ósea progresiva que se produce en la zona posterior de la rama mandibular crea el espacio necesario para la erupción dental (Solano, 1986; Proffit, 2013).

Control del crecimiento

Aunque el crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos (control epigenético), también puede verse afectado por otros condicionantes. Existen varias teorías que se han esgrimido para explicar el proceso de crecimiento de los maxilares, identificando los tres niveles en los que se expresaría el control genético, a saber: el propio hueso, el cartílago y la matriz de tejido blando (Proffit, 2013).

En la actualidad, la teoría más aceptada es la de la “matriz funcional” de Moss (Moss, 1997). Según esta teoría, el crecimiento de la cara está mediado por los tejidos blandos que recubren a los maxilares, y se produce como respuesta a las necesidades funcionales y a influencias neurotrópicas; el hueso y el cartílago crecerían de forma reactiva, en respuesta a este tipo de control epigenético. Moss postuló que el principal determinante del crecimiento maxilar y mandibular es el aumento de tamaño de las cavidades nasal y oral, que se agrandan en respuesta a las necesidades funcionales. Cada una de las funciones orofaciales se rige por un componente craneal específico

y relativamente independiente de los demás, constituido por una matriz funcional y su unidad esquelética:

- Por matriz funcional se entienden las cavidades anatómicas y las partes blandas necesarias para realizar una determinada actividad como respirar, masticar o hablar.
- La unidad esquelética estará compuesta por el hueso, el cartílago y los tendones, se adapta a la matriz funcional, y le proporciona soporte y protección.

1.1.3 Anatomía funcional

1.1.3.1 Articulación atlanto-axial

La primera y la segunda vértebras cervicales, atlas y axis, tienen unas características especiales para gestionar los movimientos de la cabeza (Latarjet y Ruiz, 2004).

El atlas carece de cuerpo vertebral por lo que no existe disco intervertebral entre C1 y C2. En su visión superior, tiene forma anular y está constituido por dos masas laterales interconectadas por un arco anterior y otro posterior. Cada masa lateral tiene una superficie articular superior que conecta con el cóndilo occipital del cráneo y otra inferior que articula con la apófisis articular superior del axis (Menezes y Traynelis, 2008). Las superficies articulares superiores son cóncavas y están orientadas hacia arriba, adentro y ligeramente atrás; son más anchas que los cóndilos occipitales, pero tienen menor longitud. Las facetas articulares inferiores son más pequeñas que las superiores, tienen forma elíptica y son convexas. La superficie posterior del arco anterior tiene una carilla articular para la apófisis odontoides, que se mantiene en posición estable gracias al potente ligamento transversal del atlas, implantado en las facetas ovales de inserción de las masas laterales del atlas (Pérez-Casas, 1978; Latarjet y Ruiz, 2004; Torres, 2008). Las apófisis transversas del atlas son grandes, sobresalen lateralmente más que las de las restantes vértebras cervicales y a nivel de las articulaciones atlanto-axoideas actúan como

palancas de los músculos que mueven la cabeza (Latarjet y Ruiz, 2004; Torres, 2008).

El axis se caracteriza por tener una gran apófisis en forma de diente (odontoides) que se extiende desde el cuerpo vertebral hacia arriba. La superficie anterior de la apófisis odontoides presenta una faceta oval para su articulación con el arco anterior del atlas y la posterior también tiene otra faceta cubierta de fibrocartílago en la que se asienta el ligamento transverso. Las dos superficies supero-laterales de la apófisis odontoides presentan impresiones circulares que sirven como puntos de inserción para los potentes ligamentos alares, uno a cada lado, que conectan la apófisis con las superficies mediales de los cóndilos occipitales; estos ligamentos alares son los encargados de evitar la rotación excesiva de la cabeza y del atlas en relación con el axis (Pérez-Casas, 1978; Latarjet y Ruiz, 2004).

La unión atlanto-axial está constituida por tres articulaciones distintas, dos laterales y una medial o central (Latarjet y Ruiz, 2004).

Las articulaciones atlanto-axoideas laterales (derecha e izquierda), son planas y unen las masas laterales del atlas a las facetas articulares del axis. Las superficies atloideas ocupan la cara inferior de las masas laterales, son elípticas, y están orientadas hacia abajo y hacia dentro. En el axis, las carillas articulares se sitúan a los lados de la base de la apófisis odontoides; también son ovaladas y se dirigen hacia arriba y lateralmente. Tanto las carillas atloideas como las axoideas están revestidas por cartílago, que transforma su superficie cóncava en convexa. Esta configuración biconvexa la convierte en una articulación muy incongruente, pero facilita el movimiento de una vértebra sobre la otra, de tal manera que la faceta de una y la carilla de la otra contactan únicamente en el sector central. En la articulación hay dos cápsulas que están reforzadas por pequeños ligamentos _sobre todo a nivel medial_, entre los que destacan el ligamento atlanto-axoideo anterior y el posterior; el anterior se extiende desde el borde inferior del arco anterior del atlas hasta la cara anterior del cuerpo del axis; el posterior se inserta por arriba en el arco posterior del atlas y en su tubérculo posterior, y por abajo en las láminas del axis y en la base

de su apófisis espinosa (Latarjet y Ruiz, 2004; Torres, 2008; Menezes y Traynelis, 2008).

La articulación atlanto-axoidea medial o central, es una articulación trocoide (de pivote) que gestiona en parte los movimientos de la cabeza con respecto a la columna vertebral. Está formada por el anillo atloideo y la apófisis odontoides del axis. El anillo atloideo es una formación osteofibrosa constituida por delante por el arco anterior del atlas _que tiene una pequeña superficie ovalada recubierta de cartílago o fosa odontoidea_, y por detrás por el ligamento transverso del atlas. El ligamento transverso se extiende desde una masa lateral a la otra siguiendo un trayecto ligeramente cóncavo hacia delante; se une al borde anterior del foramen magno por un haz ascendente y a la cara posterior del cuerpo del axis por un haz descendente; el conjunto del ligamento transverso con los haces ascendente y descendente, conforman el denominado ligamento cruciforme. La apófisis odontoides tiene dos carillas articulares, una anterior para el arco anterior del atlas y otra posterior para el ligamento transverso; está encajada en el anillo atloideo y a través de la membrana tectoria (ligamentos occipito-axoideos medios y laterales) se relaciona con el borde anterior del agujero magno (Latarjet y Ruiz, 2004; Pérez-Casas, 1978; Menezes y Traynelis, 2008).

La rotación de la cabeza se produce principalmente a expensas de la articulación atlanto-axoidea, aunque esta también participa en los movimientos de flexo-extensión e inclinación lateral (Pérez Casas, 1978).

Movimiento de rotación

En el movimiento de rotación de la cabeza, el arco anterior del atlas pivota alrededor de la apófisis odontoides y se produce un deslizamiento de las articulaciones atlanto-axiales laterales. En el lado de la rotación la masa lateral del atlas se desliza posteromedialmente mientras que la masa lateral contralateral lo hace en sentido anteromedial. La rotación del atlas sobre el axis también se acompaña de una traslación craneocaudal (Ishii et al, 2004). Llega un momento

en el que el contacto puntiforme entre el atlas y el axis se pierde, y entonces las masas laterales descienden resbalando a lo largo de las vertientes de las facetas axoideas, por lo que el atlas desciende a medida que rota (Pérez Casas, 1978).

La rotación está controlada fundamentalmente por los ligamentos alares, aunque también participan las cápsulas articulares (Dvorak et al, 1988). La tracción ejercida por los ligamentos alares provoca movimientos secundarios de flexión lateral en las articulaciones occipito-atloideas, que se oponen al movimiento de rotación. El ligamento alar contralateral al sentido del giro de la cabeza se tensa, deteniendo el movimiento y provocando una inclinación lateral del occipital sobre el atlas hacia el lado contrario al sentido de la rotación, lo que permite al conjunto atlas-occipital seguir rotando hasta su máxima excursión.

En definitiva, la rotación del atlas sobre el axis no puede considerarse un movimiento aislado, ya que se acompaña del descenso y la inclinación lateral de la cabeza (Pérez Casas, 1978).

Movimiento de flexión-extensión

En el movimiento de flexión-extensión de la cabeza, el atlas bascula en sentido anterior y posterior, con un mínimo componente de deslizamiento, sin traslación sagital. La flexo-extensión del atlas se produce gracias al deslizamiento craneocaudal de su arco anterior, en base a la elasticidad del ligamento transverso y al rodamiento de las articulaciones inferiores sobre las masas laterales del axis (Torres, 2008).

Dada la configuración convexa de la articulación atlanto-axial, el atlas mantiene un precario equilibrio sobre el axis y muestra una movilidad paradójica durante la flexo-extensión cervical. Esto provoca que en los movimientos en el plano sagital, el atlas realice una flexión o una extensión, en función de la localización de sus articulaciones con relación al centro de gravedad de la cabeza. Si previamente a la flexión de la cabeza el sujeto hace una protrusión, el centro de gravedad se sitúa anterior a las articulaciones atlanto-axiales y por

tanto el propio peso de la cabeza provoca un movimiento de flexión del atlas. Sin embargo, si el sujeto hace previamente una retrusión, el atlas realizará una extensión compensatoria, aunque la cabeza y el resto de la columna se flexionen (Bogduk y Mercer, 2000).

Movimiento de flexión lateral

La flexión lateral del atlas se debe al deslizamiento hacia abajo de la faceta homolateral del atlas sobre la faceta correspondiente del axis, mientras que la del lado contrario asciende. En la flexión lateral de la cabeza, el atlas se desliza lateralmente entre los cóndilos y el cuerpo del axis hacia el lado ipsilateral (Ishii et al, 2006).

1.1.3.2 Base del cráneo y relación craneovertebral

La unión craneovertebral abarca un conjunto complejo de articulaciones, músculos y ligamentos, que permiten la articulación entre el cráneo y la columna cervical superior. Desde el punto de vista de la embriología, la biomecánica y la anatomía, la región occipito-atlanto-axial a menudo se considera como una entidad diferente al resto de la columna cervical.

La cabeza está unida a la columna vertebral por dos articulaciones occipito-atloideas (atlanto-occipitales o condiloglonoideas) y por los ligamentos occipito-axoideos que se extienden entre el occipital y el cuerpo de la segunda vértebra cervical. A nivel del occipital, los elementos articulares primordiales son los cóndilos, que se sitúan a ambos lados del foramen magno y cuya morfología convexa permite que se introduzcan profundamente en el atlas aumentando la estabilidad de la articulación (Torres, 2008).

Las articulaciones atlanto-occipitales unen cada uno de los cóndilos del occipital con la cavidad glenoidea correspondiente del atlas. Se trata de una articulación sinovial de tipo elipsoide (condílea doble) (Latarjet y Ruiz, 2004). Los cóndilos del occipital son eminencias elípticas, convexas en todos los sentidos, que miran hacia abajo y afuera. Las superficies articulares del axis son cóncavas en

todos los sentidos y miran hacia arriba, hacia dentro y un poco hacia atrás; son algo más cortas pero un poco más anchas que los cóndilos y con una curvatura idéntica. El manguito articular se inserta en el contorno de las superficies articulares y está reforzado en su sector posteromedial por el ligamento occipito-atloideo lateral. La membrana atlanto-occipital anterior se extiende entre la apófisis basilar del occipital y el arco anterior del atlas, mientras que la posterior va desde el foramen magno hasta el borde superior del arco posterior del atlas (Pérez-Casas, 1978; Latarjet y Ruiz, 2004).

La membrana tectoria se extienden desde los bordes anterior y lateral del foramen magno hasta la cara posterior del cuerpo del axis; se divide en una formación medial o ligamento occipito-axoideo medio y dos laterales o ligamentos occipito-axoideos laterales; el ligamento occipito-axoideo medio llega al axis pasando por detrás de la apófisis odontoides y del ligamento transverso, mientras que los laterales tapizan la cara profunda de las articulaciones atlanto-occipital y atlanto-axoidea. Los ligamentos que unen la apófisis odontoides con el axis también son tres, uno va desde la parte anterior del foramen magno al vértice de la apófisis odontoides y los otros dos son los ligamentos alares (derecho e izquierdo), que parten de la cara medial y anterior de los cóndilos occipitales y terminan a los lados de la parte superior de la apófisis odontoides. Además están los ligamentos denominados longitudinal anterior y posterior, que tapizan el conjunto articular por delante y por detrás (Latarjet y Ruiz, 2004).

Movimiento de flexión-extensión

En los movimientos de flexo-extensión de la cabeza en los planos sagital y lateral tienen un papel fundamental las articulaciones cóndilo-glenoideas, ya que estas solo pueden producir movimientos de flexión-extensión e inclinación lateral, mientras que la rotación es prácticamente nula. Estos movimientos se efectúan alrededor de un eje transversal que une los centros de curvatura de ambos cóndilos occipitales.

Durante la flexión, los cóndilos resbalan hacia atrás sobre las superficies glenoideas ubicadas en las masas laterales del atlas, permitiendo al mentón dirigirse hacia abajo y atrás en dirección al mango del esternón, mientras que el occipital realiza un movimiento contrario hacia arriba y delante; este deslizamiento aumenta la distancia entre la concha del occipital y el arco posterior del atlas (Pérez-Casas, 1978; Torres, 2008). Este movimiento está limitado por el contacto óseo entre el margen anterior del foramen magno y el extremo de la apófisis odontoides, y por la tensión de los ligamentos alares, las cápsulas articulares, el ligamento nucal y las partes blandas posteriores en conjunto (Panjabi et al, 1991).

Por el contrario, en el movimiento de extensión de la cabeza los cóndilos occipitales resbalan sobre las cavidades glenoideas de atrás adelante, de tal manera que se amplía la distancia entre la apófisis basilar del occipital y el arco anterior del atlas, y se reduce entre el arco posterior del atlas y el plano occipital. El mentón se dirige hacia arriba y atrás, y el occipucio hacia abajo y delante. La extensión resulta limitada por la distensión de la parte craneal de los ligamentos vertebral común anterior, occipito-atloideo anterior y occipito-odontoides medio, así como por el contacto óseo entre el occipital y el arco posterior del atlas (Panjabi et al, 1991).

Movimiento de inclinación lateral

Los movimientos de inclinación lateral de la cabeza hacia la izquierda o la derecha se realizan alrededor de un eje anteroposterior que no está situado estrictamente en un plano horizontal, sino más bien oblicuo en la dirección del canal basilar, es decir, de abajo arriba y de atrás hacia delante; esta oblicuidad se debe a que la flexión lateral de la cabeza se acompaña de una ligera rotación hacia el lado contralateral. En estos movimientos, la superficie convexa de los cóndilos occipitales en sentido transversal resbala sobre las cavidades glenoideas pero en sentido contrario.

La flexión lateral del occipital no es un desplazamiento aislado, ya que forma parte de un movimiento global en el que participan no

solo las articulaciones craneovertebrales sino también los segmentos situados por debajo del axis. El movimiento de flexión lateral está limitado por la distensión del manguito cápsulo-ligamentoso y por el ligamento alar contralateral al lado de la inclinación, mientras que los ipsilaterales se relajan progresivamente (Pérez-Casas, 1978; Torres; 2008).

1.1.3.3 Complejo maxilofacial

Las articulaciones de los huesos craneales son sinartrosis, ya que se trata de articulaciones fijas que conectan huesos entre sí por medio de cartílago (sincondrosis) o de tejido conectivo fibroso (sinfibrosis). La única excepción a nivel de la extremidad cefálica es la articulación temporomandibular (ATM), única articulación de carácter móvil responsable de la unión del cráneo con la mandíbula. La ATM se considera una articulación gínglimoartroïdal, ya que permite movimientos de bisagra en un plano (articulación gínglimoïde) y al mismo tiempo movimientos de deslizamiento (articulación artroïdal) (Okeson, 2008; Carlson, 2014).

La ATM está constituida por el cóndilo mandibular que se acomoda en la fosa mandibular del hueso temporal, y ambas estructuras se encuentran separadas por un disco articular que evita el contacto directo entre las dos superficies óseas (Rao y Bacelar, 2004). A pesar de estar conformada únicamente por dos huesos, la ATM se considera una articulación compleja, ya que el disco actúa como un tercer hueso no osificado que permite sus movimientos (Okeson, 2008).

El disco presenta sus fracciones anterior y posterior más engrosadas, mientras que la zona intermedia, en donde se sitúa la superficie articular del cóndilo, es más delgada; por detrás, el disco está unido a un tejido conjuntivo laxo muy vascularizado e innervado, que se denomina tejido retrodiscal; por arriba, está limitado por la lámina retrodiscal superior, que es tejido conjuntivo rico en fibras elásticas; en la zona inferior se encuentra la lámina retrodiscal inferior formada básicamente por fibras de colágeno y fibras no elásticas; el

ligamento capsular se inserta en la porción anterior del disco, donde sus fibras se entremezclan con las inserciones del músculo pterigoideo lateral superior (Alomar et al, 2007; Bordoni y Varacallo, 2020).

El disco articular se une al ligamento capsular por delante, por detrás, por dentro y por fuera, dividiendo la articulación en dos cavidades, superior e inferior. La cavidad superior está limitada por la fosa mandibular y la superficie superior del disco. Los límites de la inferior son el cóndilo mandibular y la superficie inferior del disco; ambas estructuras están fuertemente unidas por los ligamentos discales externo e interno (Carlson, 2014). De este modo, el único movimiento posible de la ATM es la rotación del disco sobre la superficie articular del cóndilo y el sistema articular responsable se denomina complejo cóndilo-discal.

Como el disco no está firmemente unido a la fosa mandibular del hueso temporal, en la cavidad superior es posible un cierto movimiento de deslizamiento entre la superficie superior del disco y la superficie de la fosa mandibular. Este movimiento se denomina traslación y se produce cuando la mandíbula se desplaza hacia delante (Okeson, 2008).

Al igual que en otros sistemas articulares, los ligamentos desempeñan un papel importante en la protección de las estructuras. En el caso de la ATM, los ligamentos no participan directamente en la función articular, pero constituyen dispositivos de restricción de sus movimientos. Entre los ligamentos principales se incluyen los colaterales, el capsular y el temporomandibular, y entre los considerados accesorios el eseno-mandibular y el estilo-mandibular.

Las superficies articulares no tienen una fijación ni una unión estructural propiamente dichas, pero deben mantenerse en contacto para que la articulación sea estable. Esta estabilidad se mantiene por la actividad constante de los músculos que traccionan desde la mandíbula, principalmente los elevadores. Estos músculos, incluso en situación de reposo, mantienen un mínimo estado de contracción (tono) que facilita el contacto de los labios pero no de las arcadas

dentarias, al no existir una contracción activa de los músculos masticadores. A medida que aumenta la actividad muscular, el cóndilo es propulsado progresivamente contra el disco y este contra la fosa mandibular, provocando un aumento de la presión interarticular (Okeson, 2008). En función de la presión interarticular, varía la amplitud del espacio discal; cuando la presión es baja el espacio se ensancha y el disco sufre una rotación sobre el cóndilo; cuando aumenta la presión, el espacio distal se estrecha y el cóndilo se sitúa en la zona intermedia del disco.

La mandíbula posee una amplia libertad de movimientos con relación al macizo craneofacial, que pueden variar en dirección y magnitud. Estos se pueden clasificar en masticatorios y no masticatorios _como hablar, toser, o bostezar_ (Pérez-Casas, 1978). En la mecánica mandibular, además de la ATM participan también sus contactos con el maxilar superior a través de las caras oclusales de los dientes. Los movimientos mandibulares masticatorios varían en virtud de la consistencia de la dieta y la fase de la masticación; los movimientos son más amplios y enérgicos para masticar alimentos consistentes que alimentos blandos, predominan los movimientos verticales para facilitar el desgarrar y la trituración, y estos son más complejos si se pretende moler _combinando movimientos verticales, laterales, hacia delante y hacia atrás_ (Pérez-Casas, 1978).

Movimientos de protrusión y retrusión

En el movimiento de protrusión la mandíbula se desplaza hacia delante, mientras que el de retrusión antagoniza el de protrusión realizado previamente, reintegrando los cóndilos mandibulares a las fosas glenoideas de los huesos temporales y colocando la mandíbula en oclusión céntrica; el movimiento de retroceso del cóndilo y del disco, está limitado por la tensión del ligamento externo.

Movimientos de descenso y elevación (apertura y cierre bucal)

El movimiento de apertura de la boca resulta de la combinación sincrónica de un movimiento de traslación y otro de rotación. En la cámara superior, el cóndilo se desplaza hacia abajo y hacia delante

deslizándose por la eminencia del temporal, mientras que la mandíbula rota en la cámara cóndilo-discal de forma que el ángulo mandibular se desplaza hacia atrás.

Para el cierre de la boca, partiendo de la posición de apertura, la mandíbula asciende describiendo una trayectoria inversa a la que recorrió en el descenso. El movimiento comienza con un deslizamiento brusco de los cóndilos hacia atrás, seguido de un movimiento de charnela alrededor del eje transversal.

Movimientos de lateralidad

En estos movimientos, que consisten en el desplazamiento asimétrico del mentón hacia un lado, uno de los cóndilos (medial) gira *in situ* alrededor de un eje vertical, mientras que el otro cóndilo (lateral) se desplaza hacia delante y desciende ligeramente arrastrando al disco y deslizándose bajo el tubérculo articular del temporal.

Una vez realizada la lateralidad, para que el mentón recupere su posición céntrica original, el cóndilo medial vuelve a rotar en sentido contrario al que lo hizo la primera vez y el cóndilo lateral se desplaza hacia atrás para reingresar en la cavidad de la fosa glenoidea (Pérez-Casas, 1978; Okeson, 2008).

1.1.4 Anomalías congénitas más comunes

1.1.4.1 Anomalías atlanto-axiales

A. Anomalías congénitas del atlas

- Anomalías del arco posterior. Se ha descrito aplasia con persistencia del tubérculo posterior, aplasia con remanente uni o bilateral y raquisquisis, así como hemiplasia parcial o total, aunque todas ellas son poco frecuentes. Las hendiduras de los arcos son más comunes que las hipoplasias o las aplasias, especialmente la hendidura o raquisquisis del arco posterior del atlas (von Torklus y Gehle, 1972; Gehweiler et al, 1983; Smoker y Khanna, 2008)

- Anomalías del arco anterior. La raquisquisis del arco anterior es menos frecuente y la denominación de “atlas hendido” alude a la combinación de raquisquisis de los arcos anterior y posterior (Wackenheim, 1974).

B. Anomalías congénitas del axis

- Osículo terminal persistente. Se forma por defecto en la fusión del osículo terminal al resto del proceso odontoide, la cual normalmente se completa a los 12 años de edad. En ocasiones puede confundirse con fractura tipo I del odontoides (VanGilder et al, 1987).
- Aplasia/Hipoplasia odontoide. Esta anomalía tiene diferentes grados de expresión por lo que la apófisis odontoides puede estar parcial o totalmente ausente, aunque esta última opción es extremadamente rara. En ocasiones, un os odontoideum puede simular una aplasia del odontoides (Gillman, 1959).
- Os odontoideum. Estructura ósea independiente, localizada cefálicamente al cuerpo del axis, que ocupa el lugar del proceso odontoide (Giacomini, 1886). El arco anterior del atlas puede aparecer hipertrofiado y redondeado (Holt et al, 1989). Suele haber incompetencia del ligamento cruciforme e inestabilidad atlanto-axial, con reducción en la amplitud del canal espinal y compresión de la médula espinal a nivel de la primera vértebra (Menezes et al, 1980).

C. Luxación atlanto-axoidea

Se caracteriza por un movimiento excesivo en la unión entre el atlas y el axis como resultado de una anomalía ósea o ligamentosa. Se produce cuando la separación entre el odontoides y la parte posterior del arco anterior del atlas es mayor de 5 mm en niños y de 3 mm en adultos. La luxación se acentúa con los movimientos de flexión, llegando a producir compresión de la unión

bulbo-medular, con síndrome piramidal e incluso parada respiratoria (Lacy et al, 2020).

D. *Malformación de Chiari*

Consiste en una alteración anatómica de la base del cráneo y de las estructuras neurológicas adyacentes, con herniación del cerebelo y del tronco del encéfalo a través del foramen magnum hasta el canal cervical. Se produce por una alteración del desarrollo de los somitas mesodérmicos occipitales. Puede asociarse a siringomielia e hidrocefalia (Elster y Chen, 1992; Johnson y Smoker, 1994; Boleaga-Durán et al, 2006).

1.1.4.2 Anomalías de la unión craneovertebral

A. *Malformaciones congénitas occipitales*

- Condilus tertius. También denominado tercer cóndilo occipital, que aparece como un remanente osificado en el extremo caudal del clivus, ocasionado por la persistencia del arco hipocordal del cuarto esclerotomo occipital o cuando el proatlas no se integra. Puede limitar el movimiento de la unión craneovertebral al conformar una articulación o pseudoarticulación con la apófisis odontoides o el arco anterior del atlas (von Torklus y Gehle, 1972; VanGilder et al, 1987).
- Hipoplasia condílea. Se origina cuando los cóndilos occipitales están hipodesarrollados y tienen un aspecto aplanado, favoreciendo la invaginación basilar y el ensanchamiento de las articulaciones atlanto-occipitales con ascenso medial de la base craneal (von Torklus y Gehle, 1972; Smoker, 1994).
- Hipoplasia basio-occipital. Se manifiesta como un acortamiento del clivus que provoca invaginación basilar. Puede haber compresión de la unión cervicomedular (von Torklus y Gehle, 1972).

B. Malformaciones congénitas en las unión atlanto-occipital

- Asimilación atlanto-occipital. Esta alteración se produce por un fallo total o parcial en la segmentación entre el cráneo y la primera vértebra cervical. Es frecuente que se asocie con la fusión entre el axis y la tercera vértebra cervical (McRae, 1953; McRae, 1971).
- Platibasia. Aplanamiento de la base del cráneo con una apertura mayor a 145° del ángulo formado por la intersección de los planos correspondientes al clivus y a la fosa anterior. Puede ser asintomática o producir déficits cerebelosos o de la médula espinal, así como una hidrocefalia normotensiva (McGregor, 1948).
- Invaginación basilar. Posición más elevada de la columna cervical con respecto a la base del cráneo. Se produce una protrusión de la apófisis odontoides de axis dentro del agujero magno. Se describe como una herniación de los márgenes del agujero magno hacia la fosa craneal posterior. Las causas más frecuentes de esta malformación congénita son: la asimilación atlanto-occipital, la luxación atlanto-axial, la estenosis o deformidad del agujero magno, la fusión incompleta del arco posterior del atlas, la hipoplasia basio-occipital y la fusión de las vértebras cervicales (síndrome de Klippel Feil) (VanGilder et al, 1987; Goel et al, 1998; Smoker y Khanna, 2008).

1.1.4.3 Anomalías craneofaciales

La formación de la cara y de la cavidad oral conllevan una serie de movimientos y fusiones de las distintas capas germinativas. Este proceso puede verse alterado a lo largo del desarrollo por factores genéticos, ambientales o criptogénicos, ocasionando diversas anomalías. Estas alteraciones son frecuentes y pueden presentarse de

forma aislada, como combinaciones de diferentes defectos, o formando parte de síndromes o complejos polimalformativos.

A. *Fisuras faciales*

Se definen como la falta de continuidad anatómica de las estructuras que conforman la cara, como consecuencia de un defecto de los tejidos blandos y/o de las estructuras óseas. Estas anomalías se producen como resultado de una deficiencia embrionaria de tejido mesenquimatoso o como consecuencia de una perturbación en la migración de las células de la cresta neural. Algunas de las fisuras faciales más frecuentes son el labio y el paladar hendidos, bien independientes o bien combinados. El labio hendido se caracteriza por una falta de continuidad del labio superior; se produce por una alteración en la fusión de los procesos maxilares con las prominencias nasales mediales. El paladar hendido se caracteriza por un defecto a nivel palatino que permite la comunicación anormal entre la cavidad oral y la nasal; se produce por una ausencia de fusión o una fusión incompleta de los procesos palatinos laterales entre sí o con el segmento intermaxilar. Otras fisuras faciales menos frecuentes son la hendidura facial oblicua y la hendidura facial lateral (macrostomía) (Gómez de Ferraris y Campos, 2009; Arteaga y García, 2014; Carlson, 2014).

B. *Craneosquisis*

Bajo esta denominación se agrupan una serie de alteraciones que consisten en una falta de desarrollo de los componentes óseos que constituyen la bóveda craneal, lo que puede favorecer la salida de tejido encefálico (encefalocele) o de meninges y tejido encefálico (meningo-encefalocele) a través del defecto (Arteaga y García, 2014).

C. *Disostosis*

Son alteraciones que aparecen como consecuencia de una osificación defectuosa (Sorolla, 2010).

- Microsomía hemifacial. El tejido de un lado de la cara no se forma completamente, afectando principalmente al desarrollo mandibular, intraoral y auditivo. Una variante es el síndrome de Goldenhar, en el que además se suman alteraciones vertebrales y dermoides epibulbares.
- Síndrome de Treacher Collins. También conocido como disostosis mandibulofacial caracterizada por hendiduras palpebrales antimongolianas y colobomas del párpado inferior, hipoplasia malar, malformación del pabellón auricular y a veces del oído medio e interno, macrostomía, anomalías en la inserción de la línea pilosa y ausencia de pestañas en el tercio medial del párpado inferior.
- Síndrome de Nager. Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por hipoplasia malar, hipoplasia mandibular, malformaciones del oído externo y medio (conducto auditivo atrésico o estenótico), hendidura palatina, alteraciones de las pestañas, hipertriosis, y defectos de los dedos y miembros superiores.
- Síndrome de Binder o displasia nasomaxilar. Es una patología caracterizada por hipoplasia naso-maxilar, ángulo naso-frontal plano, senos frontales hipoplásicos, ausencia de la espina nasal anterior, columela corta y ángulo nasolabial agudo.
- Secuencia de Pierre Robin. Caracterizada clásicamente por la tríada de micrognatia, glosoptosis y obstrucción respiratoria. La hipoplasia mandibular provoca una retroposición lingual que obstruye el paso del aire.

D. *Craneosinostosis*

Conjunto de anomalías que tienen en común un cierre prematuro de las suturas craneales y en consecuencia una

alteración del desarrollo óseo (Carlson,) Según la sutura afectada el cráneo adoptará una conformación particular. Si el cierre precoz afecta a la sutura sagital se denomina escafocefalia; el cráneo adopta una forma de “barco volcado” al alargarse siguiendo el eje anterosuperior, pero no puede crecer transversalmente. Si la sutura afectada es la coronal recibe el nombre de plagiocefalia _si es unilateral_ o braquicefalia _si es bilateral_; en la braquicefalia el cráneo es corto y ancho. Cuando el cierre prematuro ocurre en la sutura frontal se denomina trigonocefalia y se caracteriza por una frente angosta y prominente con forma triangular. Se conoce como oxicefalia al cierre prematuro de todas las suturas (Arteaga y García, 2014). Existen otras formas mixtas o más complejas que pueden formar parte de diferentes síndromes como los de Crouzon, Apert, Carpenter, Saether-Chatzen o Pheiffer (Sorolla, 2010).

E. Displasia frontonasal

También se denomina síndrome de la fisura facial media. Engloba a un conjunto de patologías causadas por un exceso de tejido mesenquimático del proceso frontonasal medial, que se proyecta hacia abajo y no permite la migración medial de las prominencias nasales medias (Arteaga y García, 2014; Carlson, 2014).

F. Alteraciones linguales

Son muy heterogéneas y afectan fundamentalmente al tamaño y la morfología linguales. La lengua puede presentar un tamaño anormalmente grande (macrogllosia) o pequeño (microgllosia), ocasionado por una hiper- o hipotrofia de la musculatura intrínseca. Si existe una fusión incompleta de las yemas linguales laterales, la lengua tendrá un surco o escotadura en el ápice y se denomina bífida. Los quistes o fístulas linguales generalmente son remanentes del conducto tirogloso que se abren a la boca a través del agujero ciego (Arteaga y García, 2014; Carlson, 2014).

G. Microcefalia

Se caracteriza por un cráneo de tamaño reducido como consecuencia de un desarrollo inadecuado del encéfalo (Arteaga y García, 2014, Carlson).

H. Macrocefalia

Es una condición patológica en la que el perímetro cefálico está aumentado por un incremento de la presión intracraneal (Arteaga y García, 2014).

I. Agnatia (otocefalia)

Representa una forma extrema de hipoplasia del primer arco faríngeo. Se caracteriza por ausencia total de la mandíbula, con una implantación extremadamente baja de las orejas (Arteaga y García, 2014).

1.1.5 Columna craneovertebral y sistema craneomandibular

Existe una relación funcional entre la columna craneovertebral y el sistema craneomandibular, ya que el equilibrio ortostático de la cabeza sobre la columna cervical influye en el funcionamiento del sistema craneomandibular. Debido a que el centro de gravedad del cráneo es anterior a la columna cervical, la musculatura del cuello tiene que contrarrestar esta fuerza para que la cabeza no se caiga hacia delante (Watson y Trott, 1993). Por lo tanto, la aparición de alteraciones posturales de la columna cervical tendrá una influencia directa sobre todos los componentes del sistema craneomandibular. El equilibrio de este sistema es dependiente del equilibrio del raquis craneovertebral (Gillies et al, 1998).

En consecuencia, los movimientos funcionales de la mandíbula se asocian necesariamente a movimientos en el raquis craneocervical. La apertura bucal funcional se acompaña de una extensión craneocervical mientras que el cierre bucal se acompaña de una flexión craneocervical (Eriksson et al, 2000; Zafar, 2000), y las

modificaciones en la posición de la cabeza en relación a la columna cervical alteran las tensiones miofasciales que actúan sobre la mandíbula (Zafar et al, 2000).

El clásico esquema de Brodie plasma la relación entre la columna cervical y el sistema craneomandibular. Según este esquema, los distintos elementos óseos que forman parte de ambos sistemas como el cráneo, el maxilar inferior, el hioides, la columna cervical y la cintura escapular, se relacionan entre sí a través de grupos musculares. Si se modifica la posición de cualquiera de estos elementos óseos, se modifica necesariamente la posición del resto, por el cambio tensional que esto genera en los músculos que interrelacionan estas estructuras (Brodie, 1950).

La protrusión de la cabeza se asocia con una extensión craneocervical y produce un aumento de la distancia entre la sínfisis mentoniana y el hioides, que se traduce en un incremento de la tensión de la musculatura supra- e infrahiodea, que tiende a descender y retruir la mandíbula. Esta tendencia se contrarresta con un aumento de la tensión de la musculatura elevadora de la mandíbula (músculo temporal, masetero y pterigoideo medial), provocando un incremento de la presión sobre la articulación témporomandibular; el cóndilo mandibular se posterioriza en la fosa temporal, se modifican las relaciones entre el cóndilo y el disco articular, y se altera la estabilidad de este último en la articulación (Visscher et al, 2000).

También se han descrito cambios en los contactos oclusales al modificar la posición de la cabeza. Cuando esta se protruye, se observa un desplazamiento posterior de la mandíbula y también de los contactos oclusales. Por el contrario, en la retrusión, la mandíbula se desplaza en dirección anterior y se anteriorizan los contactos oclusales. Cuando se realiza una inclinación lateral del macizo cefálico, los contactos oclusales se trasladan lateralmente (Chapman et al, 1991; D'Attilio et al, 2005).

Esta correspondencia también se produce en sentido inverso y las alteraciones de los contactos oclusales modificarán la posición de

la columna craneocervical. Por ejemplo, el aumento de la dimensión vertical oclusal mediante una férula u otro dispositivo intraoral, provoca una extensión craneocervical (Daly et al, 1982; Rocabado y Tapia, 1987).

Diferentes autores han señalado que aunque son muchos los factores que condicionan el desarrollo de la morfología craneofacial, parece existir una influencia significativa de la relación craneocervical (Solow y Siersbaek-Nielsen, 1986 y 1992; Huggare y Cooke, 1994; Solow y Sandham, 2002; D'Attilio et al, 2005). Para analizar la relación entre la cabeza y la columna cervical se ha propuesto cuantificar los denominados ángulos craneocervicales, que son los que se establecen entre una línea que representa la horizontalidad del cráneo y una serie de líneas que señalan la mayor o menor inclinación anterior de la columna cervical (Torres, 2008). Existen diferencias evidentes en la morfología craneofacial en función de que un sujeto tenga un ángulo craneocervical grande o pequeño, es decir, según la posición de la cabeza en relación a la columna cervical (Solow y Tallgren, 1976). Además, se ha sugerido que los cambios de la morfología craneofacial secundarios al crecimiento están relacionados con los cambios ulteriores en la postura de la columna cervical y de la cabeza (Solow y Sierbaek-Nielsen, 1986). Por lo tanto, dependiendo de si una persona tiene un ángulo craneocervical grande o pequeño, se podría intuir su desarrollo facial subsiguiente. En la literatura, la máxima correlación se encontró entre los cambios en la rotación de la mandíbula y el ángulo craneovertebral. Cuando el ángulo craneovertebral se reduce, el crecimiento mandibular se produce en la dirección de la rotación anterior. Por el contrario, cuando aumenta la rotación posterior del cráneo con un aumento del ángulo craneovertebral, se reduce la rotación anterior de la mandíbula hasta el punto de provocar en ocasiones su rotación posterior (Solow y Sierbaek-Nielsen, 1986).

La relación entre los cambios en el crecimiento facial y la posición de la columna cervical se ha explicado en base a la “hipótesis del estiramiento de los tejidos blandos” (Solow y Kreiborg, 1977). En esta hipótesis se postula que la extensión de la posición craneocervical

conduce a un estiramiento pasivo de los tejidos blandos que recubren la cabeza y el cuello (piel, músculos y fascia), originándose una fuerza sobre las estructuras esqueléticas que reduce el crecimiento anterior del maxilar y de la mandíbula, dirigiendo este crecimiento en sentido caudal.

La respiración oral y la deglución atípica pueden ser algunas de las causas que modifican las relaciones craneocervicales durante el crecimiento. En diversos estudios clínicos se demostró que los niños con respiración nasal comprometida mostraban cambios característicos en la región maxilofacial, como un aumento del ángulo craneocervical, un patrón de crecimiento facial vertical y una rotación posterior de la mandíbula (Harvold et al, 1973; Rubin, 1980; Solow y Siersbæk-Nielsen, 1984; Von Treuenfels et al, 1985; Behlfelt et al, 1989; Behlfelt et al, 1990).

1.1.6 Desviaciones yatrogénicas más comunes

- Cirugía ortognática

Los procedimientos quirúrgicos de retroceso mandibular están diseñados para corregir deformidades dentofaciales congénitas o adquiridas de clase III de Angle, ocasionadas por una mandíbula prognática, y su objetivo primordial es mejorar la estética orofacial (Marsan et al, 2010). La reubicación de la mandíbula puede provocar un conjunto de cambios adaptativos en las estructuras adyacentes, como la articulación témporomandibular, la musculatura masticatoria y la oclusión dentaria (Kim et al, 2010; Misir et al, 2011; Popat et al, 2012; Lin et al, 2013).

Muchos autores han descrito una modificación postural de la columna cervical tras una intervención quirúrgica de retrusión mandibular en pacientes con clase III de Angle e hiperplasia mandibular, particularmente un aumento de la angulación craneocervical (Achilleos et al, 2000; Liukkonen et al, 2002; Muto et al, 2008; Marsan et al, 2010; Lin et al, 2013; Lin y Edwards, 2017) y una hiperextensión de la cabeza (Wenzel et al, 1989 a y b; Hochban, et al, 1996; Gu, 2000; Cho et al, 2015). Estas modificaciones pueden

inducir cambios estéticos y funcionales en estos pacientes, y también pueden tener cierta repercusión en las dimensiones de la faringe (Lin 2013). En 1984, Solow indicó que la cabeza adopta una postura compensatoria de extensión para mantener libres las vías aéreas (Solow et al, 1984); en este sentido, se ha sugerido que la extensión de la cabeza que se produce tras la retracción mandibular puede representar un mecanismo compensatorio del hioides, la lengua, y la musculatura cervical, para mantener el patrón de permeabilidad de la vía aérea tras el estrechamiento que ocasiona la cirugía (Gustavsson, 1972; Winnberg et al, 1988; Wenzel et al, 1989 a y b; Hochban et al, 1996; Achilleos et al, 2009; Cho, 2015).

Vig et al, sugirieron que la cirugía ortognática probablemente desplaza el centro de masa de la cabeza, condicionando su posición (Vig et al, 1983). En la fase preoperatoria, la musculatura cervical equilibra la cabeza y la mantiene en su posición natural; a medida que la mandíbula avanza, la lengua y el suelo de la boca avanzan, lo que hace que el centro de masa de la cabeza también se mueva hacia adelante para mantener su equilibrio. La musculatura cervical tiene que girar la columna cervical hacia adelante como parte de la adaptación del sistema propioceptivo, provocando una posición postoperatoria de la cabeza que es más vertical que la preoperatoria (Lin et al, 2013).

El hioides se coloca en una posición más baja, desplazando la base de la lengua hacia abajo inmediatamente después de la intervención quirúrgica, pero posteriormente tiene tendencia a recuperar su posición original (Takagi et al, 1967; Athanasiou et al, 1991; Enacar et al, 1994; Proffit y Phillips, 2003; Eggensperger et al, 2005; Kawakami et al, 2005), aunque esta reubicación del hioides hacia su posición primitiva no ha sido corroborada por algunos autores (Achilleos et al, 2000; Gu et al, 2000). El nuevo emplazamiento del hueso hioides puede provocar la relajación de la musculatura suprahioidal, alterando el equilibrio muscular del complejo craneocervical, lo que puede provocar un aumento de la fuerza dirigida anteriormente por los músculos del cuello, empujando la

mandíbula nuevamente hacia delante (Gu et al, 2000; Eggenesperger et al, 2005).

Se ha señalado que la disminución postoperatoria del volumen de la vía respiratoria faríngea es más acusada en aquellos pacientes que se someten a cirugía de retracción mandibular, que en los que se efectúa cirugía bimaxilar (Degerliyurt et al, 2008; Hong et al, 2011). Algunos argumentos posibles para explicar este hallazgo son que al intervenir también sobre el maxilar superior se reduce la retracción mandibular requerida y que la osteotomía de LeFort tipo I provoca un avance del músculo velofaríngeo (Marsan et al, 2009). En consecuencia, algunos autores han recomendado realizar una cirugía bimaxilar en lugar de únicamente una cirugía de retroceso mandibular para corregir el prognatismo mandibular, con la finalidad de evitar el estrechamiento de la vía respiratoria faríngea (Chen et al, 2007).

Paradójicamente, algunos autores han sugerido que inmediatamente después de un procedimiento de cirugía ortognática se produce una flexión significativa de la cabeza, excepto en los pacientes sometidos a retracción mandibular en los que los cambios son más discretos, pero después de un año ya no se observaban esos cambios (Phillips et al, 1991); otros, incluso sostienen que no hay cambios significativos en la postura natural de la cabeza después de la cirugía ortognática (Savjani et al, 2005; Kim, 2011).

- Modificaciones de la vía aérea

La investigación en el campo del crecimiento y desarrollo craneofacial, ha demostrado que la función de las vías respiratorias influye en la morfología facial y en la postura que adopta la cabeza (Solow y Tallgren, 1976; Solow y Tallgren, 1977; Solow y Greve, 1979; Solow et al, 1984; Huggare y Laine-Alava, 1997).

Ricketts (Ricketts, 1968), al sugerir en 1968 que la extensión de la cabeza era una respuesta funcional para facilitar la respiración oral en pacientes con obstrucción nasal, planteó la hipótesis de una relación entre la posición de la cabeza y las demandas funcionales

respiratorias. Solow y Tallgren (Solow y Tallgren, 1977) confirmaron esta hipótesis y proporcionaron cierta evidencia sobre un mecanismo de retroalimentación neuromuscular y de estiramiento pasivo de los tejidos blandos que recubren la cara y el cuello; en base a esta teoría, posteriormente se comprobó que los niños con obstrucción de las vías respiratorias tenían un aumento de la angulación craneocervical (Solow et al, 1984). También se observó que la obstrucción nasal total causaba una extensión inmediata de la cabeza (Vig et al, 1980), influía en la actividad electromiográfica postural del cuello y de los músculos masticatorios (Hellsing et al, 1987), y podía desempeñar un papel relevante en el ronquido y la apnea obstructiva del sueño (Solow et al, 1993).

Sobre la base de esta evidencia, varios investigadores observaron, en estudios longitudinales, que después de la terapia dirigida a mejorar la función respiratoria nasal se observaban cambios significativos en la posición de la cabeza y la angulación craneocervical. Por ejemplo, Solow y Greve (Solow y Greve, 1979) y Woodside y Linder-Aronson (Woodside y Linder-Aronson, 1979) describieron una reducción en la angulación craneocervical dos meses después de efectuar una adenoidectomía en niños; Wenzel et al (Wenzel et al, 1983), también señalaron que un tratamiento farmacológico con budesonida mejoraba la función respiratoria y ocasionaba una disminución de la angulación craneocervical, además de reducir la resistencia nasal.

Los dispositivos de avance mandibular representan una opción de tratamiento eficaz para algunos pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) (Schwartz et al, 2007; Yow, 2009; Dieltjens et al, 2013); la inserción de este dispositivo provoca un reposicionamiento anterior de la mandíbula y aumenta el espacio orofaríngeo (Zhao et al, 2003; Chan et al, 2007). El uso de este tipo de aparatos intraorales para combatir la SAHOS ocasiona cambios craneofaciales y dentarios a largo plazo: se produce una flexión significativa hacia delante del cráneo a expensas de la columna cervical superior (Inoko y Morita, 2009), la mandíbula se reposiciona dirigiéndose hacia abajo y hacia delante (Bondemark, 1999; Fransson

et al, 2002; Ringqvist et al, 2003), aumenta la altura facial a expensas fundamentalmente del tercio inferior (Doff et al, 2010; Wang, 2015), disminuyen significativamente el resalte y la sobremordida, se retroinclinan los incisivos superiores y se proinclinan los inferiores (Fritsch et al, 2001; Rose et al, 2002; Robertson et al, 2003; Almeida et al, 2006; Hammond et al, 2007;), aunque estos hallazgos dentarios no se confirmaron en pacientes con SAHOS leve/moderada con una menor demanda de avance mandibular (Ringqvist et al, 2003).

- Aparatología ortodóncica

Fink et al, tras producir una interferencia oclusal artificial, demostraron que ésta ocasionaba alteraciones funcionales tanto en el sistema craneocervical como en otras área corporales a distancia como las estructuras lumbar y pélvica, demostrando que existe cierta relación funcional entre el sistema craneomandibular, el sistema craneocervical y la región sacropelviana (Fink et al, 2003).

Se han descrito cambios posturales de la columna cervical en pacientes portadores de aparatos de ortodoncia para corregir la mordida cruzada (Miralles et al, 1997) y en portadores de aparatología funcional de avance mandibular (Ohnmeib et al, 2014). El odontoides se sitúa más cerca del complejo esfeno-occipital, y el eje de la apófisis odontoides y del atlas se verticalizan compensando los hallazgos característicos de hiperlordosis de la columna cervical en pacientes con maloclusiones de clase II. El efecto terapéutico del activador se explica por la estimulación de los músculos de la masticación, los labios y la lengua, transmitiendo así estímulos funcionales a las estructuras duras circundantes, como dientes, huesos y columna cervical (Frankel y Frankel, 1992; Sander y Wichelhaus, 1995).

Tecco et al (Tecco et al, 2005; Tecco et al, 2007b), estudiaron en un grupo de niñas con obstrucción nasal los efectos de la expansión palatina rápida sobre el tamaño de la vía aérea nasofaríngea, la posición de la cabeza y la curvatura cervical. Durante el período de tratamiento activo se confirmó un aumento estadísticamente significativo del tamaño de la vía aérea nasofaríngea y del ángulo de

lordosis cervical, la posición flexionada de la cabeza y una disminución también significativa de la angulación craneocervical; estos cambios se mantenían estables a los 12 meses. Una posible hipótesis para explicar el papel de la expansión palatina rápida en los cambios posturales puede ser que el aumento del diámetro del paladar provoque a su vez un aumento volumétrico de la vía aérea faríngea; esto provocaría una mejora en la función respiratoria y la consiguiente flexión de la cabeza sobre la columna cervical, con un aumento del ángulo de lordosis cervical y una disminución de las angulaciones craneocervicales.

McGuinnes y McDonald (McGuinnes y McDonald, 2006) no encontraron cambios significativos inmediatos en los ángulos craneofaciales al finalizar el tratamiento de expansión palatina rápida, pero sí un año después. Los resultados de este estudio sugieren una modificación continua en la posición de la cabeza posiblemente debido a un cambio en el modo de respiración de oral a nasal como consecuencia de la expansión palatina rápida, lo que contribuye a modificar el desarrollo craneofacial, sustentando la “hipótesis de estiramiento de los tejidos blandos”.

La terapia con máscara facial modificada y con máscara convencional combinada con expansión, tiene efectos importantes de flexión craneal en relación a la posición natural de la cabeza; además, la máscara facial modificada también provoca un incremento significativo de las dimensiones de la vía aérea orofaríngea (Yagci et al, 2011).

Moya et al (Moya et al, 1994) estudiaron el efecto de una férula oclusal sobre las relaciones craneocervicales, en individuos con espasmos en los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. La férula causó una extensión significativa de la cabeza a expensas de la parte superior de la columna cervical; paralelamente, también hubo una disminución significativa de la lordosis del primer, segundo y tercer segmentos cervicales. Estos cambios podrían representar un mecanismo de compensación de la columna cervical en respuesta a la extensión de la cabeza.

- Corsés ortopédicos

Se ha demostrado que el empleo de corsés ortopédicos para corregir algunos casos de escoliosis, conlleva repercusiones en el complejo maxilofacial. El ejemplo más notable lo constituyó el corsé de Milwaukee, que originalmente incorporaba una abrazadera que se apoyaba en la mandíbula, con un efecto desfavorable sobre la dentición y los maxilares; sus secuelas eran mayores cuanto más joven era el paciente y cuanto más tiempo utilizaba el aparato ortopédico (Alexander, 1966).

Clínicamente, las secuelas a nivel maxilofacial se caracterizaban por una diseminación centrífuga del arco maxilar debido al colapso de la pared vestibular del alvéolo y por una reducción de la altura facial inferior (Logan, 1962). También se producía la bucalización de las superficies oclusales de los molares y con mayor frecuencia la protrusión de los incisivos, y la intrusión de los molares y premolares (Alexander, 1966). Freunthaller, también describió la extrusión de los incisivos, un aumento de la sobremordida, mordida cruzada posterior, diastemas anteriores y posteriores, y un aumento de la anchura intermolar (Freunthaller, 1967). Otros efectos también atribuidos a este aparato ortopédico fueron: la invasión del espacio que ocupa la lengua, la disminución del tamaño de la cavidad oral, la disminución de la profundidad de la bóveda palatina (Logan, 1962) y la anquilosis de la articulación témporomandibular (Roaf, 1966). Para evitar estos efectos indeseables, mientras estos pacientes eran portadores del corsé de Milwaukee se recomendaba emplear diversos dispositivos intraorales para estabilizar la oclusión (Olin y Ponseti, 2011; Bunch, 1961).

Posteriormente, el corsé ortopédico de Milwaukee incorporó numerosas modificaciones. La almohadilla de la barbilla del aparato ortopédico original fue reemplazada por una pieza de plástico para la garganta, colocada en una posición más baja, por debajo del cuerpo de la mandíbula y justo por encima del cartílago tiroideos, evitando que el paciente pueda apoyar la mandíbula. La almohadilla occipital, también rígida, se cambió por unos vástagos flexibles de plástico, para permitir

que el paciente incline la cabeza hacia atrás, aliviando la presión sobre la mandíbula (Northway et al, 1974; Persky y Johnston, 1974). Este corsé modificado, cuando se aplica en pacientes con dentición permanente, no necesita del estabilizador oclusal (Northway et al, 1974; Alexander, 1966) y se utiliza por un período máximo de 24 meses (Dayan et al, 1977).

Huggare et al, estudiaron la posición de la cabeza y el estado dentofacial de pacientes que habían sido tratados por escoliosis con un aparato ortopédico de tipo Boston en la adolescencia, describiendo un aumento del ángulo craneocervical, particularmente en la vista frontal; una rotación de los planos orbital, maxilar y mandibular, un desplazamiento de la línea media del arco dental inferior y un arco dorsal del atlas aplanado combinado con un alargamiento del eje de la apófisis odontoides (Huggare et al, 1991).

Hoy en día, el aparato ortopédico más utilizado es la órtesis tóraco-lumbo-sacral (en inglés, TLSO), que es similar a un corsé pero se ajusta desde las axilas hasta las caderas y aplica presión sobre las curvas patológicas de la columna vertebral (Ersen et al, 2016). Otra alternativa es el corsé *SpineCor Dynamic*, que a diferencia de los corsés rígidos que fuerzan la rectificación de la columna vertebral empleando tres puntos de presión, proporciona un movimiento correctivo que evita los efectos indeseables de debilitamiento muscular que se observan con los aparatos rígidos (Saccuci et al, 2011). La repercusión de estos dispositivos sobre el sistema estomatognático aún no se ha descrito de forma rigurosa.

- Remodelaciones craneales culturales

Los cráneos deformados artificialmente ofrecen una excelente oportunidad para investigar cómo las restricciones del desarrollo de la bóveda y la base craneal afectan al complejo nasomaxilar. Estos cráneos representan un experimento natural en el que se redirigen los vectores de crecimiento craneal (Moss, 1958; Enlow y Hans, 1996; Lieberman et al, 2000).

En la América precolombina se practicaron dos tipos principales de deformidad craneal artificial: la anteroposterior o tabular, en la que el crecimiento sagital estaba limitado por medio de elementos rígidos frontales y occipitales estabilizados mediante vendajes, y la circunferencial o anular, en la que se aplicaban directamente vendajes para limitar el crecimiento de toda la circunferencia de la bóveda, produciendo una deformidad extrema en forma de mortero (Dembo y Embelloni, 1938; Weiss, 1961). La deformación tabular se caracteriza por la compresión de la bóveda a lo largo del plano sagital; esto provoca un aumento de las dimensiones medial-laterales, mientras que la afectación cráneo-caudal es más variable (Anton, 1989; Cheverud et al, 1992; Cheverud y Midkiff, 1992). En la deformación anular se alarga la bóveda craneal y se estrechan las dimensiones medial-laterales, lo que conlleva un aumento de la dimensión cráneo-caudal (Anton, 1989; Kohn et al, 1993).

En estos cráneos deformados se ha observado un aumento del ángulo de la base craneal (McNeill y Newton, 1965; Anton, 1989; Ogura et al, 2006), un desplazamiento anterior del plano pterigomaxilar, y un desplazamiento hacia delante y hacia abajo del clivus (Ferros et al, 2015). La deformidad de la bóveda no solo afecta a la base craneal, sino que también repercute en el viscerocráneo, alterando los diámetros transversales de las articulaciones temporomandibulares y de los maxilares (Cheverud et al, 1992; Antón, 1989; Kohn et al, 1993; Jimenez et al, 2012). La mandíbula también se desplaza, rotando la sínfisis y el cuerpo en sentido horario, y desplazando el cóndilo hacia delante, aunque sin producir un desplazamiento mandibular anterior neto (Ferros, 2016). Ogura et al (Ogura et al, 2006) describieron una reducción del ángulo mandibular en la edad adulta. Otros autores detectaron un aumento de la altura facial (Antón, 1989; Cheverud et al, 1992; Kohn et al, 1993; Ogura et al, 2006). También se ha observado una deformación anteroposterior del complejo naso-maxilar (Cheverud et al, 1992), con cambios morfológicos que afectan a la órbita y la nariz (Antón, 1989; Kohn et al, 1993). El maxilar superior es una estructura que forma parte del sistema estomatognático y en consecuencia su morfología también está condicionada por su función y su relación con la mandíbula

(Kiliaridis et al, 1995), a su vez supeditadas a la erupción dentaria (Enlow y Bang, 1965) y a su desarrollo tardío con respecto a la mandíbula (Enlow y Hans, 1996); todos estos argumentos han alimentado una considerable controversia en referencia a los cambios que podría ocasionar la deformación craneal en el maxilar superior (Antón, 1989; Kohn et al, 1993; Ogura et al, 2006).

1.2 EL SÍNDROME DE DOWN

1.2.1 Generalidades

El síndrome de Down (SD) es un trastorno caracterizado por la presencia de un cromosoma adicional, o una parte del mismo, en la posición 21, que ocasiona un fenotipo característico, discapacidad intelectual y una serie de particularidades físicas y médicas (Roizen y Patterson, 2003). En 1866 John Langdon Down describió este síndrome que denominó “Idiotéz mongoloide”, aunque previamente los franceses Jean-Etienne- Dominique Esquirol (Esquirol, 1838) y Edourad Seguin (Séguin, 1846) ya habían descrito algunos casos similares que calificaron como “cretinismo furfuraceous”.

Se considera la alteración genética humana más común. Se presenta en todas las etnias y regiones geográficas, y su incidencia es de un caso por cada 600-1000 nacimientos. Aparece de forma espontánea, sin que exista una causa aparente, aunque la edad materna _especialmente superior a 35 años_ se considera un factor de riesgo (Regezi y Sciubba, 1989).

Desde las primeras décadas del siglo XX ya se sospechaba que el síndrome de Down podría deberse a alguna anomalía cromosómica, pero no fue hasta 1959 cuando se identificó la trisomía del cromosoma 21 (Lejeune, 1959). Esta trisomía “regular o simple” se detecta en el 95% de los casos, y tiene su origen en una falta de disyunción durante la meiosis, bien al formarse el óvulo (85-90%) o bien el espermatozoide (10-15%). En el 3-4% de los casos, la trisomía 21 se presenta en forma de translocación, en la que, al separarse los dos

cromosomas 21 durante la formación del óvulo o del espermatozoide, uno de ellos (o un fragmento) queda unido a otro cromosoma generalmente al 14 aunque también puede hacerlo a otros, incluido el 21 para formar un único cromosoma. La trisomía 21 por mosaicismo cromosómico (1-2%) implica que sólo una fracción de células del organismo expresa la trisomía; el mosaico surge en una fase posterior a la concepción, debido a una segregación defectuosa de los cromosomas 21 en alguna de las divisiones celulares iniciales. Solo tendrán trisomía las células que deriven de la célula con una segregación deficiente, por lo que existe una gran variabilidad inter-individual en la fracción de células trisómicas (Smith, 1988; Regezi y Sciubba, 1989).

Aunque esta cromosomopatía puede generar algunas peculiaridades individuales, los pacientes con SD presentan algunas características fenotípicas comunes (Gorlin et al, 2001):

- Talla baja. A cualquier edad, la talla media está alrededor del percentil 2 en relación a la de la población general.
- Facies mongoloide.
- Braquicefalia, microcefalia con fontanelas grandes y de cierre tardío.
- Hipoplasia de los huesos de la cara y de ambos maxilares, sobre todo del superior.
- Hipoplasia o aplasia de senos maxilares y frontales.
- Depresión del puente nasal.
- Pliegues epicánticos internos.
- Manchas de Brushfield (decoloraciones blanquecinas en la periferia del iris).
- Hipertelorismo o hipotelorismo.
- Implantación baja y ligeramente oblicua de los pabellones auriculares.

- Cuello corto y ancho con aumento del tejido celular subcutáneo.
- Manos pequeñas, con surco palmar único, braquidactilia y clinodactilia.
- Signo de la sandalia, como consecuencia de una separación amplia entre el primer y el segundo dedo del pie.

Además, las personas con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar múltiples comorbilidades, que interesan a diferentes órganos y sistemas.

Patología respiratoria

Las personas con SD generalmente son más susceptibles a las infecciones del tracto respiratorio que el resto de la población, debido a anomalías anatómicas de las vías respiratorias, a hipotonía, a la propensión para aspirar secreciones orales y a alteraciones inmunológicas (Zárate et al, 2001; Mitchel et al, 2003).

Las vías nasales son generalmente estrechas y están parcialmente obstruidas como resultado de la desviación septal y el engrosamiento de la mucosa, lo que a menudo propicia la respiración exclusivamente bucal. La estenosis subglótica, la laringomalacia, la traqueomalacia y las malformaciones congénitas de la laringe, la tráquea y los bronquios, pueden condicionar todavía más el diámetro de las vías respiratorias (Byard, 2007).

Las peculiaridades físicas de la cabeza y el cuello (hipotonía de la lengua, hipertrofia de adenoides, retrognatia y cuello corto), así como otras alteraciones del sistema respiratorio, el sobrepeso y el hipotiroidismo, hacen que los individuos con SD sean especialmente propensos a padecer apnea obstructiva del sueño (Finesilver, 2002). Trois et al., en un estudio realizado en 2009, encontraron una mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño con hipoxemia, hipoventilación y sueño fragmentado, en pacientes con SD que en individuos no sindrómicos (Trois et al, 2009).

Patología gastrointestinal

El SD se asocia con un desarrollo anómalo del sistema nervioso entérico que ocasiona complicaciones gastrointestinales hasta en el 70% de los pacientes, incluyendo reflujo gastroesofágico, disfagia, constipación, diarrea, litiasis biliar, acalasia, y estenosis o atresia digestiva (Moore, 2008). También se han descrito casos de páncreas anular y alteraciones en las pruebas de función hepática. La prevalencia de la enfermedad de Hirschsprung en la población general es de un 0,15%, mientras que en los sujetos con SD se estima entre el 2 y el 15%; lo mismo ocurre con la enfermedad celíaca, cuya frecuencia es significativamente mayor entre las personas con SD (Malt et al, 2013).

Patología dermatológica

Los problemas cutáneos que afectan con mayor frecuencia a las personas con SD son la xerosis, la queilitis comisural, la dermatitis atópica, el vitíligo, la alopecia areata, las infecciones fúngicas en piel y uñas, y los eccemas seborreicos (Roizen y Patterson, 2003; Esbensen, 2010).

Discapacidad visual

Los problemas oculares más habituales en el SD incluyen errores de refracción _especialmente miopía e hipermetropía_ y estrabismo, que pueden manifestarse desde la infancia. En torno al 10% tienen queratocono durante la adolescencia o en la juventud. También pueden padecer cataratas congénitas (3%) o desarrollarlas a lo largo de la vida. Hasta un 10% de los pacientes presentan nistagmus (Haugen et al, 2004; Puri y Singh, 2007).

Discapacidad auditiva

La hipoacusia de transmisión es frecuente en el SD bien por otitis serosa o bien por impactación de cerumen, ya que suelen tener los canales auditivos estrechos (Morales-Angulo et al, 2006). Entre un 4 y un 17% de estos pacientes tienen hipoacusia de tipo neurosensorial, que aparece 30-40 años antes que en la población

general (Mitchell et al, 2003; Venail et al, 2004; Esbensen, 2010; Määttä et al, 2011). Las malformaciones de la cadena osicular y del oído interno son más frecuentes que en la población general y pueden ocasionar hipoacusia mixta (conductiva y neurosensorial) (Balkany et al, 1979; Harigai, 1994; Blaser et al, 2006).

Patología endocrina

Las alteraciones endocrinológicas suelen ser de origen inmunitario. La más frecuente es el hipotiroidismo (30-40%), que puede aparecer en cualquier momento de la vida (Chillaron et al, 2004). La mayoría de los casos diagnosticados corresponden a hipotiroidismo subclínico (elevación de la TSH con valores normales de T3 y T4), que cursa de forma asintomática. La prevalencia de diabetes tipo I es casi 4 veces más frecuente en el SD que en la población general (Bergholdt et al, 2006).

Patología cardíaca

Los defectos cardíacos son frecuentes, especialmente los derivados de un defecto en el desarrollo de los cojinetes endocárdicos, llegando a afectar al 35-60% de los pacientes. La anomalía más común es el defecto del canal atrioventricular completo, que es casi exclusivo de estos pacientes (80% de los casos diagnosticados), ya que en la población general solo se han descrito casos aislados (Wren et al, 1999). Otras cardiopatías que pueden presentarse son una comunicación interauricular, una comunicación interventricular, la persistencia del conducto arterioso y la tetralogía de Fallot.

Patología neurológica

Durante la infancia y la adolescencia, los problemas conductuales y emocionales son menos frecuentes en el SD que en personas con otros tipos de discapacidad intelectual. Sin embargo, a partir de los 20-30 años se incrementan los casos de depresión o ansiedad con síntomas como pérdida de apetito, trastornos del sueño, mutismo y estado de ánimo apagado/reservado (Dykens, 2007).

Diversos estudios acerca de la enfermedad de Alzheimer han demostrado que casi todas las personas con SD, en torno a los 35-40 años, desarrollan cambios neuropatológicos con depósitos proteicos insolubles extracelulares (placas amiloides) e intracelulares (ovillos neurofibrilares), especialmente en los lóbulos frontal y temporal. Esto podría justificar el deterioro que sufren los adultos jóvenes con SD en relación con la orientación espacial, el lenguaje y las interacciones sociales. El signo inicial de demencia en la población general suele ser la pérdida de memoria, pero en los pacientes con SD son más habituales los cambios conductuales (Zigman y Lott, 2007). La frecuencia de epilepsia en el SD se estima en el 2-6% en la infancia y aumenta hasta el 12-46% en los mayores de 50 años (Trois et al, 2009).

Disfunción inmunológica

Los pacientes con SD presentan alteraciones inmunológicas que incluyen: linfopenia leve a moderada de linfocitos T y B, proliferación alterada de linfocitos T inducida por mitógenos, respuesta reducida de anticuerpos específicos a inmunizaciones y defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos. Esta inmunodeficiencia se traduce en un aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones y a desarrollar determinadas neoplasias, y favorece la aparición de un envejecimiento prematuro (Ugazio y Maccario, 1990).

Problemas hematológicos

Los recién nacidos con SD con frecuencia tienen policitemia. Además, aproximadamente el 10% de estos neonatos presentan una alteración hematológica casi exclusiva de estos pacientes, denominada síndrome mieloproliferativo transitorio, que remeda una leucemia; aunque en la mayoría de los casos remite de forma espontánea o con ayuda de quimioterápicos a bajas dosis, puede constituir un trastorno pre-leucémico en el 20-30% de los niños con SD.

Entre los lactantes con frecuencia se detecta una macrocitosis que puede persistir durante toda la vida en 2 de cada 3 pacientes, por

lo que se debe tener en cuenta a la hora de considerar el diagnóstico de anemias nutricionales (Dixon et al, 2006).

Patología neoplásica

Los pacientes con SD presentan una mayor probabilidad de desarrollar una leucemia durante la edad infantil que la población general (Hasle et al, 2000). También existe un riesgo elevado de retinoblastoma y de cáncer testicular (Goldacre, et al, 2004), pero a excepción de estas neoplasias, las personas con SD tienen menos riesgo de padecer tumores sólidos que el resto de la población (Hasle et al, 2000).

Patología músculo- esquelética

En las personas con SD son frecuentes la hipotonía muscular y la hiperlaxitud ligamentosa, que ocasionan una gran movilidad articular y como consecuencia una elevada prevalencia de problemas ortopédicos. Aunque la mayoría de estos trastornos no ponen en riesgo la vida del paciente, pueden aumentar considerablemente su grado de discapacidad. Las alteraciones se concentran fundamentalmente en los miembros inferiores y en la columna vertebral; entre las primeras se incluyen la luxación de caderas uni- o bilateral, la luxación recidivante de rótula y los pies planos-valgos laxos; entre las alteraciones del raquis se incluyen la escoliosis y la inestabilidad atlanto-axial y atlanto-occipital, que posteriormente se abordarán con mayor detalle (Alarcón y Salcedo, 2012).

En algunos niños también se observan otras anomalías constitucionales como clinodactilia, sindactilia, polidactilia, displasia acetabular e hipoplasia de odontoides (Diamond et al., 1981).

1.2.2 Articulación atlanto-axial

En 1961 se describió por primera vez una asociación entre SD e inestabilidad atlanto-axial (Spitzer, 1961). Aunque el 10-30% de estos pacientes tiene hallazgos radiológicos sugestivos de inestabilidad atlanto-axial, la mayoría de los casos son asintomáticos (Davidson,

1988; American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness, 1995; Pueschel, 1998; Schneck, 2002; Alvarez et al, 2011; Dedlow et al, 2013), estimándose que solo el 1-2% de los pacientes desarrollan sintomatología (Morton et al, 1995; Pueschel, 1998; Alvarez, et al, 2011).

No existe una predilección racial para la inestabilidad atlanto-axial en el SD. Aunque en la mayoría de los estudios se sugirió que existía una preponderancia en el sexo femenino, otros la describieron con más frecuencia entre los varones y otros no encontraron diferencias entre hombres y mujeres (Pueschel et al 1981; Álvarez et al, 2011; El- Khouri et al, 2014), por lo que hasta el momento la influencia del sexo no se ha confirmado definitivamente.

La laxitud ligamentosa se ha considerado clásicamente el factor etiológico de la inestabilidad de la unión craneovertebral en pacientes con SD (Semine et al, 1978). Esta laxitud interesa al ligamento transversal, reduciendo la estabilidad del odontoides con relación al arco anterior del atlas (Hankinson y Anderson, 2010). Sin embargo, la hipotonía y la laxitud ligamentosa en el SD pueden dar lugar a una fluctuación sustancial en la unión craneovertebral no solo entre el atlas y el axis, sino también entre el occipital y el atlas. Por lo tanto, se ha sugerido que sería más correcto utilizar el término inestabilidad craneovertebral para englobar ambas articulaciones en lugar de inestabilidad atlanto-axial (Down Syndrome Medical Interest Group, 2012).

Browd et al (2008) propusieron que los pacientes con SD presentan un aplanamiento anormal de los cóndilos occipitales que contribuye a la inestabilidad atlanto-occipital, ya que la falta de concavidad produce cierta incongruencia entre las facetas articulares de los cóndilos y la primera vértebra cervical. Además, también pueden existir ciertas anomalías óseas que podrían contribuir a la inestabilidad, como la hipoplasia del odontoides _que favorece el deslizamiento del ligamento transversal_, el *os odontoides* _presente en el 6% de estos individuos_ o una osificación anormal de la primera vértebra cervical (Pueschel et al, 1990; Hankinson y Anderson, 2010;

Nader-Sepahi et al, 2005; El Khouri et al, 2014; Álvarez et al, 2011). Otros posibles factores contribuyentes podrían ser la artropatía del SD o incluso un componente postinflamatorio con un sustrato fisiopatológico similar al síndrome de Grisel (Pueschel et al, 1984; Harley y Collins, 1994). Las infecciones de las vías respiratorias superiores, especialmente frecuentes en individuos con DS, también pueden ocasionar una laxitud ligamentosa retrofaríngea, ya que el arco anterior del atlas se localiza a pocos milímetros de distancia de la faringe (Harley y Collins, 1994; Yamazaki et al, 2008).

Como la inestabilidad es generalmente asintomática, se diagnostica mediante una radiografía lateral de cuello (Martel y Tishler, 1966; Pueschel et al, 1981; Álvarez y Rubin, 1986; Cremers et al, 1993) por la presencia de una distancia anormalmente aumentada entre el odontoides y el arco anterior del atlas (distancia atlanto-odontoidea anterior, DAOA). El límite superior de la DAOA considerada normal es de 4 mm en los menores de 15 años y de 3 mm en los mayores (Martel y Tishler, 1966; Burke et al, 1985; Jagjivan et al, 1988; Roy et al, 1990). Cuando la radiografía se toma con el cuello flexionado, la DAOA es mayor que si el registro se efectúa en posición neutra o en extensión (Pueschel y Scola, 1987).

La DAOA puede ser insuficiente para evaluar el potencial de compresión de la médula espinal, por lo que se recomienda complementarla con la determinación de la distancia atlanto-odontoidea posterior (DAOP). La DAOP puede representar incluso un mejor predictor del riesgo de compresión medular, ya que en imágenes de resonancia magnética se ha demostrado que se correlaciona mejor con el ancho del espacio subaracnoideo (White et al, 1993). Los pacientes con inestabilidad atlanto-axial radiológica pero con DAOP amplia, pueden permanecer asintomáticos sin sufrir compresión medular (Álvarez y Rubin, 1986).

Las radiografías simples laterales de la columna cervical en 3 posiciones (neutral, en flexión y en extensión) son las más empleadas para el diagnóstico precoz y el cribado de la inestabilidad atlanto-axial. Sin embargo, una radiografía de columna cervical considerada

dentro de los límites de la normalidad, no excluye el desarrollo posterior de patología relacionada con la inestabilidad atlanto-axial, y además no se ha constatado que su detección temprana ayude a prevenir la inestabilidad sintomática. En algunos casos con un seguimiento radiológico prolongado en el tiempo, se ha descrito la normalización de una inestabilidad asintomática diagnosticada previamente (Braganza, 2003).

En consecuencia, aunque se ha propuesto que deberían obtenerse radiografías cervicales en todos los niños con SD, generalmente en la primera infancia y siempre antes de que empiecen a participar en actividades físicas (Birrner, 2004), algunos autores no comparten este planteamiento (Davidson, 1988; Cremers et al, 1993; Alvarez et al, 2011). Por ejemplo, Álvarez et al, tras comprobar que las radiografías cervicales de pacientes con SD permanecían estables _sin cambios radiológicos significativos_ a lo largo del tiempo en la mayoría de los individuos, sugirieron que, en ausencia de indicaciones clínicas, no era necesario efectuar registros radiológicos de seguimiento; cuando exista una sospecha de compresión medular, se deberá realizar también una resonancia magnética que en algunos casos se complementará con una tomografía computarizada para evaluar anomalías óseas (Álvarez et al, 2011). En la actualidad, no existe un protocolo universal establecido y las recomendaciones varían en función de cada país.

La inestabilidad atlanto-axial sintomática está ocasionada bien por una subluxación que es lo suficientemente grave como para dañar la médula espinal o bien por una luxación de la articulación atlanto-axial (American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness, 1995). Clínicamente, los síntomas iniciales de una subluxación tienen a menudo un componente subjetivo y son difícilmente identificables en personas con discapacidad intelectual, lo que puede ocasionar un retraso diagnóstico. En algunos casos, los síntomas clínicos deben deducirse a partir de ciertos cambios en el comportamiento como el rechazo a participar en actividades habituales o la incontinencia urinaria. En ocasiones, la sintomatología

de la inestabilidad atlanto-axial es precedida por infecciones faríngeas, del oído medio y/o del tracto respiratorio superior.

Los signos y síntomas a menudo son el resultado de la compresión mecánica de las raíces del nervio cervical y/o la médula espinal, aunque en ocasiones las arterias vertebrales también pueden distorsionarse. Las manifestaciones neurológicas incluyen:

- Dolor en la columna cervical superior, el cuello y el área occipital, que puede extenderse al cráneo, ojos, oídos y/o garganta por compresión de las raíces nerviosas a nivel de C1 y C2.
- Mareos, vértigo, tinnitus, diplopía y/o síncope, por la insuficiencia vértebro-basilar constante o intermitente.
- Entumecimiento y hormigueo uni- o bilateral.
- Marcha atáxica. Dificultad para caminar con caídas frecuentes. Fatiga y debilidad.
- Movilidad limitada del cuello.
- Tortícolis o inclinación de la cabeza. Puede ser el signo de presentación y para algunos autores se considera patognomónico de inestabilidad atlanto-axial en personas con SD.
- Déficit sensorial.
- Espasticidad progresiva de las piernas.
- Hiperreflexia.
- Clonus.
- Reflejo plantar-extensor (signo de Babinski).
- Deterioro de las habilidades de manipulación.
- Disfunción vésico-intestinal.

En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos avanzan lentamente y pueden permanecer estables durante meses o

años. Es importante reconocer que la sintomatología en la vida adulta puede atribuirse falsamente a la enfermedad de Alzheimer o a un deterioro cerebral progresivo de otra etiología. Las complicaciones por la compresión medular pueden aparecer repentinamente, y en casos excepcionales pueden progresar hasta la paraplejía, la hemiplejía, la tetraplejía o la muerte (American Academy of Pediatrics, 1995; Alvarez et al, 2011; Down Syndrome Medical Interest Group, 2012; Dedlow et al, 2013).

El tratamiento de la inestabilidad atlanto-axial es fundamentalmente sintomático. Aunque se han aplicado con éxito el collarín y la tracción cervical, si la sintomatología no mejora y/o sugiere una compresión del cordón cervical superior hay que recurrir al abordaje quirúrgico, generalmente mediante la fusión de las vértebras C1 y C2 (Coria et al, 1983; Phillips, 1998).

1.2.3 Base del cráneo y relación craneovertebral

El déficit del desarrollo que caracteriza al SD también afecta a la cabeza, que generalmente es de menor tamaño que en la población general (Carlstedt et al, 1996) con tendencia a un patrón braquicéfalo (Kucera y Dolezalova, 1973). Según Muir (Muir, 1903) el área sagital del endocráneo es significativamente más pequeña que en el resto de la población. El tercio medio facial, la base del cráneo, el hueso frontal y el seno paranasal también son de tamaño reducido (Fink et al, 1975). El etmoides está retruido conformando una depresión entre las órbitas. Todo esto provoca una hipoplasia vertical de las estructuras centrales del cráneo con un descenso de la silla turca y en consecuencia un aplanamiento de la base craneal (Schiffer y Strubel, 1960; Ardran et al, 1972; Fink et al, 1975).

Se ha sugerido que este aplanamiento puede verse agravado por factores como el aumento de la presión intracraneal que produce el propio crecimiento (Dabelow, 1931; Roche et al, 1961b), la osificación tardía de la sincondrosis interesfenoidal (Michejda y Menoslacino, 1975), la neumatización limitada del seno frontal (Roche, 1966; Spitzer, 1963 y 1967) y la hipoplasia del hueso nasal

característica de estos pacientes (Frostad et al, 1971). Sin embargo, la ausencia o atrofia del seno no parece suficiente per se para explicar este acortamiento de la base craneal, ya que también puede observarse en pacientes con senos de dimensiones normales (Roche, 1966), y la hipoplasia del hueso nasal tampoco parece un factor causal suficiente para justificar esta reducción de tamaño (Frostad et al, 1971).

También se ha sugerido que el tamaño cerebral reducido de los individuos con SD podría condicionar un menor desarrollo de la base craneal anterior (Silva y Valladares-Neto, 2013). Sin embargo, otros autores consideran que el crecimiento de la base craneal es bastante autónomo en relación con la bóveda craneal, por lo que el tamaño cerebral de los individuos con SD no representaría ni la única ni siquiera la principal causa de las reducidas dimensiones de la base craneal anterior en estos pacientes; por el contrario, tanto el tamaño cerebral como la morfología peculiar que adopta la base del cráneo podrían ser efecto de una causa primaria diferente (Enlow, 1990).

Para algunos autores, este compromiso del crecimiento existe desde la etapa prenatal y se hace más evidente a medida que aumenta la edad (Fischer-Brandies, 1988). En el período neonatal, el déficit en la longitud de la base craneal anterior (Sella- Nasion) es de 3 mm, pero alcanza los 6-9 mm a los 14 años (Fischer-Brandies, 1988). Sin embargo, otros investigadores defienden que este déficit se evidencia durante los 4 primeros años de vida (Roche, 1961 a y b). Para Alió et al. los cambios estructurales en la base craneal en los pacientes con SD se establecen antes de los 8 años y a partir de esta edad su crecimiento es similar al del resto de la población (Alió et al, 2008).

La base craneal posterior (Sella-Basion) también es significativamente menor en individuos con SD que en la población general (Roche, 1966; Alió et al, 2008) y además crece de forma diferente en ambos grupos. Latham (Latham, 1972), tras realizar un estudio histológico en especímenes de autopsias de individuos de diferentes edades, determinó que la sincondrosis esfeno-occipital crecía hasta los 18 años en personas sanas. Sin embargo, Alió et al. descubrieron que la tasa de crecimiento en los pacientes con SD

disminuía gradualmente con la edad hasta los 15 años, mientras que en la población general este crecimiento continuaba después de esa edad, especialmente en el plano horizontal (Alió et al, 2008).

En términos de dimorfismo sexual, parece indiscutible que las dimensiones lineales de la base craneal son menores en las mujeres que en los varones (Alonso- Tosso et al, 1985; Alió et al, 2008).

La posición de la fosa craneal media y de la cavidad glenoidea es similar en pacientes con SD y en la población general (Alió et al, 2008; Suárez-Quintanilla et al, 2002). Sin embargo, el ángulo de la base craneal (Nasion-Sella-Basion) es más obtuso en el SD, confirmando el aplanamiento de la base craneal en estos individuos (Fisher-Brandies, 1988; Silva y Valladares-Neto, 2013; Suri et al, 2010); este ángulo va disminuyendo con la edad, probablemente como consecuencia del crecimiento vertical de la silla turca (Krumme, 1952).

Debido a estas características craneales, muchos autores han postulado que existe una auténtica displasia craneal en los pacientes con SD (Roche et al, 1961a; Smith, 1978), lo que propicia una prevalencia elevada de maloclusiones de clase III (Alió et al, 1992).

1.2.4 Complejo maxilofacial

Las manifestaciones del SD a nivel orofacial son sustanciales y características del síndrome. Al igual que en el resto del organismo estas alteraciones pueden afectar tanto a los tejidos blandos como a los duros, comprometiendo la alimentación, la masticación, la deglución y la fonación (Al-Biltagi et al, 2015).

1.2.4.1 Tejidos blandos

- **Labios**

En el período neonatal no se observan alteraciones labiales notables, pero con el tiempo los labios comienzan a engrosarse, sobre todo en los varones. A medida que se vuelven más prominentes aparece un sellado deficiente, que se acentúa como consecuencia de la

hipotonía de la musculatura periorbicular, provocando un ángulo labial descendente y la elevación pasiva del labio superior, mientras que el inferior está evertido y algo protruido. En el 25% de estos pacientes aparecen fisuras verticales profundas que afectan fundamentalmente al labio inferior y las comisuras (queilitis angular); son más habituales entre los varones y en la tercera década de la vida, y en un porcentaje considerable de casos están colonizadas por *Candida albicans* (Scully et al, 2002).

- **Lengua**

En el SD la lengua suele ser hipotónica. El rafé lingual medio es débil (diástasis lingual) y la lengua generalmente presenta una concavidad significativa de los dos tercios anteriores y un frenillo débil (Limbrock et al, 1991). La superficie dorsal de la lengua suele estar seca y cuarteada por la respiración oral y puede mostrar indentaciones laterales provocadas por la presión contra las coronas dentarias. Esta presión anormal de la lengua, la presencia de diastemas y, en ocasiones, la persistencia de hábitos nocivos (como el chupeteo), pueden provocar un patrón festoneado característico del dorso lingual, con depresiones ovaladas circunscritas por un borde blanco elevado, que pueden ser bilaterales, unilaterales o aisladas (Langlais y Miller, 1992). Además, la lengua suele ser escrotal o fisurada, ya que a medida que el niño crece las papilas se hipertrofian, especialmente las circunvaladas. En los dos tercios anteriores de la superficie dorsal de la lengua se observa una fisura única en la línea media, una fisura doble o múltiples fisuras con diferentes longitudes y profundidades; en estas fisuras pueden acumularse restos de comida y causar halitosis. En ocasiones, estas lesiones aparecen combinadas con una lengua geográfica (Langlais y Miller, 1992).

La protrusión lingual constituye un elemento muy característico en los individuos con SD. Sin embargo, el tamaño de la lengua es un tema sujeto a controversia, ya que algunos autores defienden que se trata de una macroglosia verdadera con hipertrofia de fibras musculares, mientras que otros consideran que el tamaño de la lengua es normal, y que ésta se protruye porque su implantación es muy

anterior o porque el volumen de la cavidad oral está reducido (con un maxilar superior hipoplásico, paladar estrecho, ensanchamiento del reborde alveolar y, en ocasiones, hiperplasia amigdalara y adenoidea) (Uong et al, 2001; Carlstedt et al, 2003). Según otros autores, la macroglosia está ocasionada por un drenaje linfático inadecuado (Gibson, 1978). La macroglosia, ya sea verdadera o relativa (Guimaraes et al, 2008), va a dificultar la deglución y la fonación, impidiendo en ocasiones el cierre de la cavidad oral, y provocando alteraciones dentarias y óseas.

1.2.4.2 Tejidos duros

- **Dientes**

Erupción dentaria

Los pacientes con SD presentan habitualmente un retraso en la erupción tanto de la dentición temporal como de la definitiva. El primer diente emerge generalmente entre los 12 y los 24 meses, pero puede retrasarse hasta los 24 meses. La dentición temporal, suele completarse a los 4-5 años (Ondarza et al, 1997).

La secuencia de erupción también puede alterarse, particularmente en los dientes anteriores y los primeros molares, tanto maxilares como mandibulares (Desai, 1997). Los incisivos centrales suelen ser los primeros en erupcionar y los segundos molares los últimos, pero el patrón eruptivo es muy variable (Sterling, 1992). A veces, el primer molar deciduo precede a los incisivos (Jasper, 1981; Gorlin et al, 2001). En ocasiones, el diente primario no se reabsorbe o lo hace tan lentamente que puede persistir hasta la edad adulta, por lo que es frecuente que un diente definitivo erupcione mientras aún se mantiene en la boca el diente primario, especialmente cuando se trata de los dientes anteriores mandibulares y maxilares (Sterling, 1992).

La erupción de la dentición permanente también suele retrasarse, pero su secuencia cronológica suele estar conservada, reproduciendo la secuencia de erupción dentaria de la población general, especialmente en el caso de los primeros molares y del grupo incisivo, tanto en el maxilar superior como en la mandíbula. Sin embargo, las

asimetrías entre hemiarcadas derecha e izquierda son más evidentes entre caninos y premolares (Jara et al, 1993). Hasta los 8-9 años no suele producirse la erupción de los primeros molares definitivos y de los incisivos mandibulares (Ondarza et al, 1997).

Agencias dentales

Las agencias dentales son 10 veces más frecuentes en pacientes con SD que en la población general (Russell y Kjaer, 1995; Reuland-Bosma, 2010), aunque el tipo de dientes ausentes suelen coincidir en ambos grupos (Stark, 1982). Se ha sugerido que puede existir una relación entre la hipodoncia y otros defectos ectodérmicos (mucosas, piel, pelo) (Limbrock, 1991). En la dentición temporal las agencias se limitan a los incisivos laterales, mientras que en la dentición permanente los que faltan con mayor frecuencia en orden descendente son los incisivos laterales superiores, los segundos premolares inferiores, los segundos premolares superiores, los incisivos centrales inferiores y los incisivos laterales inferiores (Alarcón, 1996; Shapira, 2000). Los dientes que no suelen estar involucrados son los caninos y los primeros molares (Russell y Kjaer, 1995). Otros autores, si bien señalan una secuencia similar en relación a los dientes afectados, sostienen que la agenesia más común es la del segundo premolar inferior (López et al, 2008).

Dientes supernumerarios

En la población general, la prevalencia de dientes primarios supernumerarios es de aproximadamente el 0,3%, mientras que en el SD es sustancialmente mayor (Sterling, 1992).

Microdoncia

Se estima que entre el 35 y el 55% de las personas con SD presentan microdoncia, tanto en la dentición primaria como en la permanente (Stark, 1992). Con frecuencia las coronas clínicas son conoides, más cortas y más pequeñas de lo normal, por lo que son habituales los diastemas (Hennequin, 1999). Abeleira et al (Abeleira et al, 2014) también encontraron microdoncia de los dientes

permanentes y una reducción progresiva del tamaño coronario con la edad, entre las personas de este colectivo.

Malformaciones dentarias

Existe una importante prevalencia de malformaciones dentarias, que incluyen incisivos conoides, caninos delgados y puntiagudos, y con menor frecuencia transposiciones, anquilosis, impactaciones, dilaceraciones radiculares y fusiones dentarias _la más común entre el incisivo lateral inferior y el canino_ (De Moraes et al, 2007; Shapira, 2000).

Taurodontismo

La prevalencia de taurodontismo oscila entre el 33% y el 55%, y resulta significativamente mayor que en la población general (De Moraes et al, 2007). Los dientes taurodónticos se caracterizan por la forma alargada de la cámara pulpar y el desplazamiento apical de las furcas. El segundo molar mandibular es el diente afectado con más frecuencia. El taurodontismo se genera cuando el diafragma epitelial no logra invaginarse en el nivel horizontal apropiado o cuando se retrasa su invaginación; en el SD las células del diafragma epitelial se alteran y las tasas de proliferación celular se reducen, por lo que se retrasará la invaginación del diafragma (Jaspers, 1981).

Las agenesias, la microdoncia y la elevada frecuencia de irregularidades morfológicas coronarias están interrelacionadas y son consecuencia de una disminución en la actividad mitótica de las células progenitoras dentales durante la embriogénesis (Townsend, 1986).

Alteraciones estructurales

Los niños con SD muestran malformaciones dentales congénitas localizadas o generalizadas que van desde descoloraciones intrínsecas a defectos manifiestos como hipoplasia e hipocalcificación del esmalte (Scully, 1976). Su aparición se ha relacionado, más que con la cromosopatía de base, con desórdenes metabólicos que afectan al germen dental durante el periodo de gestación (Cohen y Winer, 1965).

En los pacientes con SD también es habitual el desgaste de las superficies coronarias. Aunque la causa más habitual es el bruxismo, también pueden participar la erosión que se produce como consecuencia del reflujo gastroesofágico y la regurgitación, presentes en el 20% de estos individuos (Moore, 2008).

- **Maxilar superior**

En el SD el maxilar superior es habitualmente hipoplásico (Suri et al, 2010). Tradicionalmente se ha sugerido que la longitud maxilar efectiva es más corta que en la población general apareada por grupos de edad, con una reducción media estimada de la longitud palatina de 5 mm (Fischer- Brandies, 1988; Silva y Valladares-Neto, 2013). También se ha insinuado que la inclinación del maxilar superior en relación con la base anterior del cráneo es normal y que este presenta un patrón de crecimiento habitual, hacia adelante y hacia abajo, sin rotación anterior ni posterior (Fischer-Brandies et al, 1986; Fischer-Brandies et al, 1988; Alió et al, 2011).

La deficiencia del desarrollo del tercio medio facial en el SD se evidencia a edades tempranas y persiste durante todo el período de crecimiento, aunque suele interrumpirse antes que en la población general (Alió et al, 2011). Existe cierto dimorfismo sexual, con dimensiones mayores entre los varones, pero este hallazgo es común en el SD y en la población general (Alió et al, 2011).

- **Mandíbula**

En los pacientes con SD las dimensiones de la mandíbula son reducidas, aunque esta habitualmente está bien posicionada con respecto a la base craneal (Silva y Valladares-Neto, 2013). Según Fisher-Brandies (Fisher-Brandies et al, 1988), en la primera infancia las dimensiones mandibulares alcanzan valores en el rango de la normalidad, pero esta se vuelve levemente hipoplásica a los 14 años. Se ha descrito un tamaño reducido tanto de la rama (Suri et al, 2010) como del cuerpo mandibular (Suri et al, 2010; Silva y Valladares-Neto, 2013). También se han detectado dimensiones marcadamente reducidas de la altura alveolar mandibular, y una sínfisis relativamente

más pequeña y más proinclinada que en la población general (Suri et al, 2010). Allareddy et al (2016), describieron entre los pacientes con SD un patrón de clase III esquelética, que se hace más evidente a medida que avanza la edad.

- **Paladar**

Tradicionalmente, se ha sostenido que en el SD el paladar es estrecho y significativamente corto en sentido anteroposterior con respecto a las dimensiones registradas en la población general (Shapiro et al, 1967; Limbrock et al, 1991). Sin embargo, investigadores de la Universidad de Santiago de Compostela, analizando imágenes tridimensionales (CBCT), descubrieron que si bien el paladar duro es más estrecho en el SD que en los controles no sindrómicos, las medidas anteroposteriores y la altura de la bóveda son comparables en ambos grupos (Abeleira et al, 2015).

Carlstedt et al (Carlstedt et al, 2003) indicaron que el paladar duro de los pacientes con SD presentaba una importante variabilidad desde el punto de vista cualitativo (plano, escalonado, redondeado, agudo, alto y estrecho), con un predominio de paladares en “escalera”.

1.2.4.3 Relación máximo-mandibular y maloclusiones

La predisposición genética inherente al síndrome (Delabar et al, 1993), así como la interacción entre la actividad muscular y el desarrollo esquelético durante el período de crecimiento, inducen una serie de factores responsables de la disfunción orofacial (Shapiro et al, 1967). Entre estos factores se incluyen la hipotonía muscular, la respiración oral, la incoordinación oromotora y la hipoplasia del tercio medio facial (Shapiro et al, 1967).

La alteración del tono muscular en el SD es consecuencia de una disfunción cerebral presente desde el momento del nacimiento (Riquelme y Manzanal, 2006). La hipotonía generalizada y la laxitud ligamentosa provocan un retraso del desarrollo motor, y activan un mecanismo de compensación que obliga al paciente a adoptar unos

patrones motrices característicos, cuya reiteración puede llegar a ocasionar importantes anomalías músculo-esqueléticas.

La actividad de la musculatura orofacial se inicia muy precozmente, ya que determinadas acciones como la succión del dedo pulgar aparecen 4 ó 5 meses antes del nacimiento. En el SD, los músculos que facilitan el cierre de la mandíbula son débiles y la coordinación oromotora es pobre (Frith y Frith, 1974; Cullen et al, 1981; Frazier, et al 1996; Spender et al, 1996). Algunos bebés con SD tienden a evitar la fase oral del desarrollo y llevan objetos a la boca con menos frecuencia o más tarde que otros niños. Esta peculiaridad que se ha relacionado con un desarrollo motor deficiente, también puede ser consecuencia de un reflejo nauseoso anterior persistente (Spender et al, 1996; Hopman et al, 1998). Entre las complicaciones secundarias a la hipotonía muscular destacan la incontinencia salival, la respiración oral, y dificultades para la deglución y el lenguaje (Glatz-Noll y Berg, 1991; Fernández, 2011).

Los pacientes con SD son con frecuencia respiradores orales debido a la hipoplasia maxilar, combinada habitualmente con unas fosas nasales estrechas, un aumento del tamaño tonsilar, así como una inusual susceptibilidad a infecciones respiratorias (Mason y Proffit, 1974; Kavanagh et al, 1986; Spender, 1996; Cuadrado y Barrena, 1996;). Para compensar esta situación y facilitar la entrada del aire, la mandíbula desciende, los labios se separan y la lengua no consigue realizar una lateralización eficiente, situándose en una posición adelantada sobre los dientes mandibulares (Dodd y Leahy, 1984; Hoyer y Limbrock, 1990). De esta forma, se genera una discrepancia entre los arcos alveolares, ya que la lengua _que además es hipotónica_ no ejerce ninguna presión sobre el maxilar superior (Fisher-Brandies, 1988). Una consecuencia directa de esta discrepancia es la posición en la que erupcionan los incisivos temporales, con frecuencia borde a borde o en mordida cruzada, lo que a menudo impide alcanzar una oclusión confortable en reposo (Faulks et al, 2002).

Para evitar esta situación el niño avanza la mandíbula, en un movimiento favorecido por la laxitud de los ligamentos de la articulación témporomandibular, que persigue inmovilizar el maxilar superior por detrás del inferior, impidiendo así el crecimiento. Para afianzar esta posición e inconscientemente eliminar las interferencias oclusales, con frecuencia se desarrollan hábitos de apretamiento o de bruxismo (Calvert et al, 1976), que pueden ocasionar un desgaste dental severo y una discinesia orofacial (Bell et al, 2002; Faulks 2002; Mazille et al, 2005).

Entre los pacientes con SD son habituales determinadas alteraciones esqueléticas tanto en el plano anteroposterior _tendencia a clase III esquelética y biotipo braquicefálico_ (Clarkson et al, 2004), como en el plano vertical (Moller, 1966; Ingervall y Thilander, 1974). El patrón de crecimiento de la mandíbula es controvertido. Algunos autores afirman que la mandíbula es hipoplásica, pero por el contrario otros reconocen que existe una maloclusión de clase III esquelética (prognatismo mandibular) (Bauer et al, 2012). En la mayoría de los casos, es posible que exista una pseudo-clase III, ocasionada simultáneamente por la falta de desarrollo del tercio medio facial _incluyendo el maxilar superior_ y por la posición anterior que ocupa la mandíbula ligeramente hipoplásica (Suri et al, 2010). Van Marrewijk et al (Van Marrewijk et al, 2016) sugirieron que los niños con SD con hipodoncia eran especialmente proclives a desarrollar una relación mandibular de clase III. A nivel dentoalveolar, la proinclinación de los incisivos que se produce como consecuencia de la presión ejercida por la lengua, favorece el desarrollo de una mordida abierta anterior que se agrava con la edad (Alió et al, 2011; Messina, 2013). Entre los pacientes con SD también se ha descrito una mordida cruzada anterior, cuya prevalencia oscila entre el 38 y el 67% (Suárez-Quintanilla et al, 2002; Bauer et al, 2012). La desviación de la línea media y la mordida cruzada posterior, también son más frecuentes que en la población general, detectándose entre el 56 y el 75% de los pacientes (Brown y Cunningham, 1961; Jensen et al, 1973; Bauer et al, 2012).

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La inestabilidad atlanto-axial se considera una entidad especialmente prevalente en el SD, aunque la mayoría de los casos son asintomáticos y difíciles de diagnosticar con radiografías convencionales. El planteamiento inicial de este trabajo se limitaba a analizar la articulación atlanto-axoidea en un colectivo de personas con SD y en población no sindrómica aplicando técnicas de imagen tridimensional (CBCT), para poder determinar valores dimensionales de referencia (rango de la normalidad).

Desde el punto de vista embriológico, biomecánico y anatómico, la región occipito-atlanto-axial a menudo se considera como una entidad diferente al resto de la columna cervical. En el SD, la base del cráneo y la relación craneovertebral tienen características morfológicas particulares, que hasta la fecha han sido objeto de descripciones fundamentalmente de carácter cualitativo como la existencia de patología basilar, por lo que también nos planteamos analizar esta región anatómica.

Existe una relación funcional entre la columna craneovertebral y el sistema craneomandibular, ya que el equilibrio ortostático de la cabeza sobre la columna cervical influye en el funcionamiento craneomandibular, como ya reflejaba el esquema clásico de Brodie y se confirmó en pacientes sometidos a procedimientos con potencial yatrogénico como la ortopedia dentofacial, la cirugía ortognática o las remodelaciones craneales culturales. Entre las personas con SD son habituales determinadas alteraciones esqueléticas que forman parte del fenotipo facial del síndrome, como la tendencia a clase III de Angle y el biotipo braquicefálico, por lo que también nos propusimos profundizar en el análisis de las dimensiones cefalométricas de este colectivo.

En base a estos antecedentes, en este trabajo se planteó el siguiente objetivo:

- **Realizar un estudio descriptivo de las principales dimensiones atlanto-axiales, craneovertebrales y cefalométricas en un colectivo de personas con SD, determinando su capacidad discriminativa, y la variabilidad consustancial al sexo y la edad.**

El análisis de la relación entre las dimensiones atlanto-axiales y las craneovertebrales, se fundamenta en la ontogénesis íntima del atlas y la base del cráneo, y en la relación funcional que existe entre ambas estructuras. Además, algunos investigadores han sugerido que existe una asociación morfológica entre la primera y la segunda vértebras, y determinadas estructuras craneofaciales como la longitud mandibular, la altura de la rama y el ángulo goníaco. Otro hallazgo relevante, es la vinculación que se ha descrito entre los diferentes patrones de crecimiento esquelético y la morfología cérvico-vertebral. Por último, la relación existente entre el tamaño y la morfología de la base craneal y el desarrollo del complejo maxilofacial está ampliamente aceptada por la comunidad científica.

Para explicar estas relaciones estructurales y funcionales sobre las que se sustenta la variabilidad fenotípica, se ha recurrido a tres mecanismos que están interrelacionados: la estabilidad del desarrollo, la integración morfológica y la canalización. En el SD se ha planteado la hipótesis de que la trisomía 21 provoca una "inestabilidad del desarrollo amplificada" que da como resultado una mayor asimetría y variabilidad de las características fenotípicas. La modularidad es un importante principio de carácter organizativo en los sistemas biológicos, que se refiere a la relativa independencia de ciertas estructuras, mientras que la integración morfológica concierne a la covariación que comparten estas unidades. Por último, para explicar el fenotipo del SD, se ha barajado la hipótesis del "efecto de dosificación genética", que sostiene que los rasgos fenotípicos de los síndromes aneuploides y del SD en particular, son el resultado de una sobreexpresión de genes específicos codificados en el cromosoma 21, que potencia el proceso de canalización.

La participación y en su caso el grado de protagonismo de todos estos mecanismos en la integración del complejo cráneo-vértebro-maxilar en personas con SD todavía se desconoce. En consecuencia, en este trabajo se planteó el siguiente objetivo:

- **Analizar si existen relaciones significativas entre los bloques de dimensiones atlanto-axiales, craneovertebrales y cefalométricas, en un colectivo de personas con SD.**

3 METODOLOGÍA

3.1 SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

El grupo de estudio de conveniencia lo conformaron un total de 41 individuos con síndrome de Down (SD), 15 mujeres y 26 hombres, con edades comprendidas entre los 9 y los 43 años de edad. A todos ellos se les había realizado una tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), en el marco de un estudio previo _para realizar un análisis morfométrico del paladar y los dientes maxilares_ que se llevó a cabo en la Universidad de Santiago de Compostela entre Noviembre de 2010 y Diciembre de 2013.

Los criterios de inclusión que se aplicaron fueron:

- _ No haber recibido tratamiento ortopédico/ortodóncico previo.
- _ No haberse sometido a intervenciones de cirugía maxilofacial que involucraran a los huesos maxilares
- _ Disponer de imágenes del complejo cráneo-cérvico-facial de calidad aceptable en los tres planos ortogonales del espacio.

Estas imágenes debían permitir realizar un trazado cefalométrico completo que incluyera como puntos extremos:

- _ En sentido anteroposterior, desde la espina nasal anterior hasta la porción más caudal de la lámina occipital.
- _ En el eje vertical, desde el punto basion hasta alcanzar al menos la base del axis.

En lo que se refiere a edad, sexo, comorbilidades o anomalías en el territorio orofacial, a priori no se establecieron criterios de exclusión, lo que permitió acceder a un grupo de estudio heterogéneo y presumiblemente más representativo de este colectivo que si por

ejemplo se hubiesen incluido sólo pacientes con maloclusiones significativas.

Para conformar un grupo control apareado por edad y sexo con el grupo de estudio, se seleccionaron imágenes de CBCT de 41 personas sin patología sistémica y sin malformaciones severas del macizo maxilofacial, seleccionadas aplicando los mismos criterios de inclusión.

Todas las imágenes, tanto del grupo de estudio como del grupo control, fueron recuperadas del archivo de la Unidad de Radiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela en España. Los participantes o en su caso sus tutores legales, firmaron un consentimiento informado para autorizar el uso de imágenes con fines didácticos o de investigación.

3.2 MEDICIONES RADIOLÓGICAS

Las imágenes utilizadas en el estudio se obtuvieron mediante un tomógrafo de haz de cono I-CAT® (Imaging Sciences Internacional, Hatfield, PA, USA). Los estudios radiológicos fueron realizados por un único operador, siguiendo las instrucciones del fabricante y estandarizando la posición de los pacientes. Para efectuar el escaneado, los participantes se colocaron en bipedestación, con la oclusión intermaxilar en máxima intercuspidación y con el siguiente posicionamiento de la cabeza:

_ En el plano sagital, con el plano de Frankfurt paralelo al suelo (espina nasal anterior y posterior alineadas y coincidentes con la horizontal)

_ En el plano frontal, con el cuerpo vertebral alineado con el eje vertical.

Las imágenes se obtuvieron a 120 kVp y 5,0 mA; el tamaño del vóxel fue de 0,3 mm, con un campo de visión (FOV) de 10-20 cm y un tiempo de exposición de 8,9 segundos. Todas las imágenes fueron reconstruidas usando el software I-CAT VISION 17.1® (Imaging Sciences Internacional, Hatfield, USA) y fueron exportadas en el

formato DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine) a un ordenador personal con MacBook 27 (Mac OsX 10.6, Apple Inc, Cupertino, USA). Todas las mediciones se realizaron utilizando el software de procesamiento de imágenes OsiriX de código abierto (Pixmeo, Ginebra, Suiza; www.osirix-viewer.com).

Los CBCTs se orientaron alineando la bóveda palatina con el eje “x” (en los planos sagital y coronal) y la sutura palatina media con el eje “y” (en los planos axial y coronal), desplazando a continuación el cursor en el plano objeto de estudio siguiendo el eje “z” (el plano coronal seleccionado fue el que pasaba por la cara mesial de los primeros molares superiores en la perspectiva axial). Las imágenes se analizaron en los planos sagital y frontal:

- _ El plano sagital seleccionado fue el que cruzaba el punto medio de las apófisis odontoides y la línea media facial.
- _ El plano frontal seleccionado se estableció en base al punto más alto de las apófisis odontoides.

En cada paciente se realizaron un total de 29 mediciones que fueron agrupadas en tres bloques. Un primer bloque de dimensiones atlanto-axiales (A), un segundo apartado de dimensiones cráneo-cervicales (B) y un último grupo de dimensiones cefalométricas (C). Las dimensiones lineales se expresaron en centímetros y las angulares en grados.

A. Dimensiones atlanto-axiales

Este grupo lo conformaron un total de 9 mediciones: Distancia Atlanto-Dens Sagital, Distancia Atlanto-Axial Izquierda Mesial, Distancia Atlanto-Axial Izquierda Medial, Distancia Atlanto-Axial Izquierda Lateral, Distancia Atlanto-Axial Derecha Mesial, Distancia Atlanto-Axial Derecha medial, Distancia Atlanto-Axial Derecha Lateral, Distancia Atlanto-Dens Lateral Izquierda y Distancia Atlanto-Dens Derecha.

En el plano sagital se realizó una única medición:

- Distancia Atlanto-Dens Sagital (ADS). Es la distancia desde el punto medio de la superficie articular del atlas hasta la zona más próxima del área adyacente de la apófisis odontoides (Radcliff et al, 2010) (Figura 1).

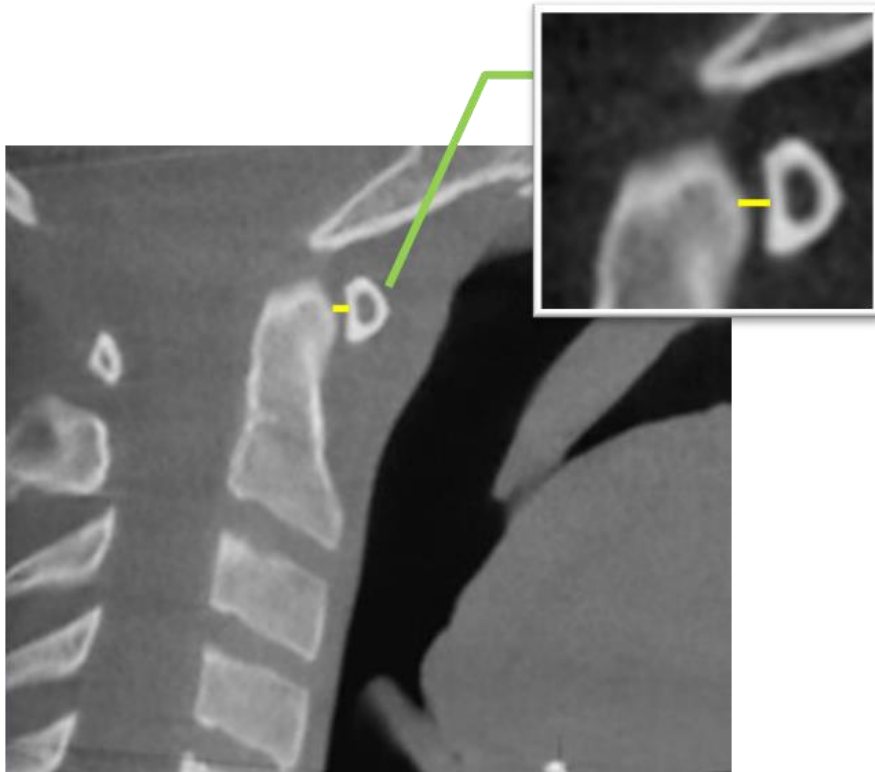


Figura 1. Distancia Atlanto-Dens Sagital

En el plano frontal se realizaron las 8 mediciones restantes de este bloque:

- Distancia Atlanto-Axial (AA): Es la distancia entre la superficie superior del cuerpo del axis y la base de las masas laterales del atlas a nivel mesial (AA1), medial (AA2) y lateral (AA3), tanto en el lado derecho como en el lado izquierdo (Hink y Hopkins, 1960) (Figura 2).

- Distancia Atlanto-Dens Lateral (ADL): Se midió tanto en el lado derecho (ADL-D) como en el izquierdo (ADL-I), y es la distancia entre la superficie interna de las masas laterales del atlas y la apófisis odontoides en el punto medio del cuerpo de la vértebra (Rojas et al, 2009) (Figura 2).



Figura 2. Distancias Atlanto-Axiales y Atlanto-Dens laterales

B. Dimensiones cráneo-cervicales

En este grupo se realizaron 7 mediciones, todas expresadas en centímetros: Medición de Wackenheim, Medición de McRae, Medición de Chamberlain, Medición de McGregor, Método de Redlund-Johnell, Método modificado de Ranawat y Longitud de la apófisis odontoides.

- Medición de Wackenheim: Es la distancia mínima entre la apófisis odontoides y la línea de Wackenheim. Esta línea pasa por la extensión caudal de la superficie dorsal del clivus (Wackenheim, 1974) (Figura 3).



Figura 3. Medición de Wackenheim

- Medición de McRae: Representa la distancia perpendicular entre el extremo de la apófisis odontoides y la línea de McRae. La línea de McRae o línea del foramen magnum, une los márgenes anterior (Basion) y posterior (Opistium) del foramen magnum (McRae y Barnum, 1953) (Figura 4).



Figura 4. Medición de McRae

- Medición de Chamberlain: Representa la distancia perpendicular entre el extremo de la apófisis odontoides y la línea de Chamberlain. Esta línea se extiende desde la espina nasal posterior hasta el margen posterior del foramen magnum (Opisthium) (Chamberlain, 1939) (Figura 5).

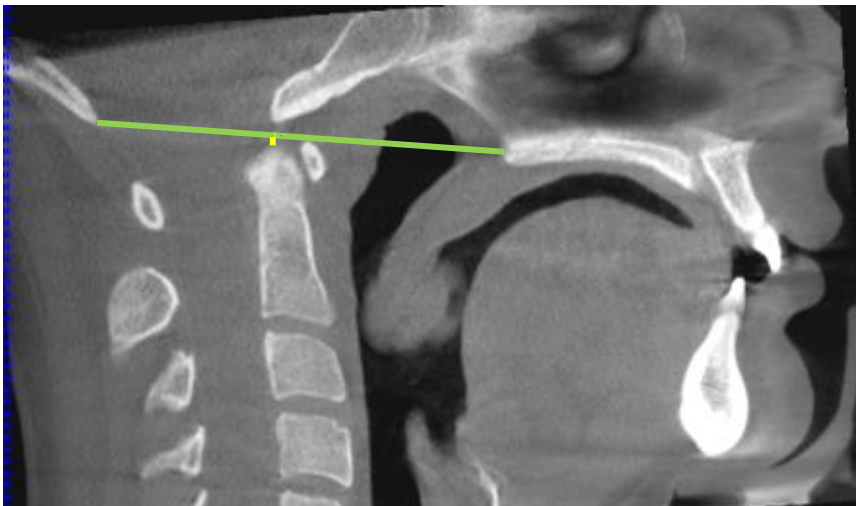


Figura 5. Medición de Chamberlain

- Medición de McGregor: Representa la distancia perpendicular entre el extremo de la apófisis odontoides y la línea de McGregor. Esta línea une la espina nasal posterior con el punto más caudal de la superficie escamosa del occipital) (McGregor, 1948) (Figura 6).

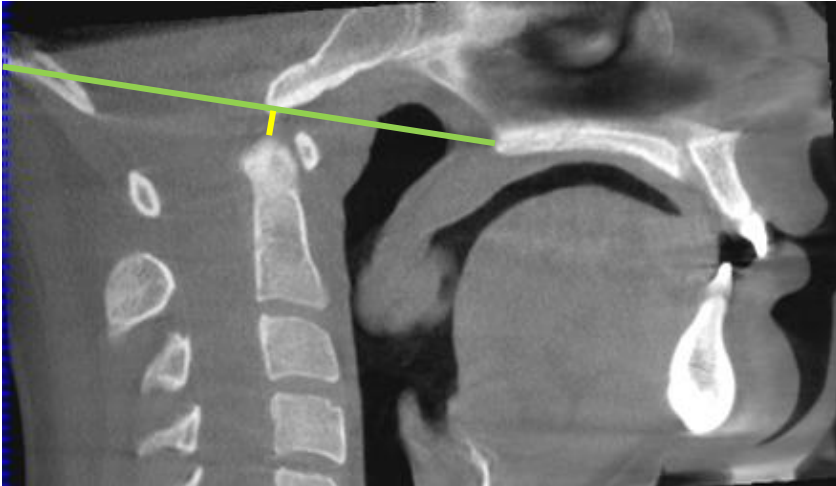


Figura 6. Medición de McGregor

- Método de Redlund-Johnell: Es la distancia mínima entre el punto medio de la base del axis (C2) y la línea de McGregor (Redlund-Johnell y Pettersson, 1984) (Figura 7).

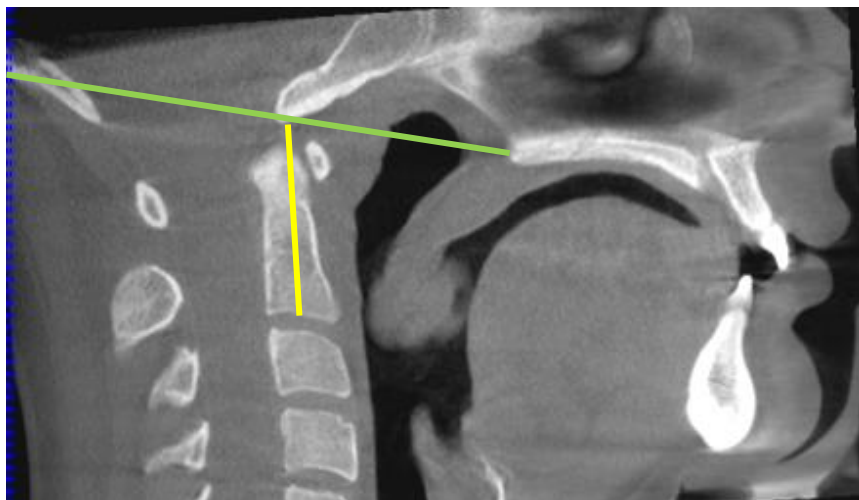


Figura 7. Método de Redlund-Johnell

- Método modificado de Ranawat: A lo largo del eje longitudinal de axis (C2), se mide la distancia entre el punto medio de la base de C2 y una línea que discurre entre el centro del arco anterior del atlas (C1) y el centro del arco posterior del mismo (Ranawat et al, 1979) (Figura 8).

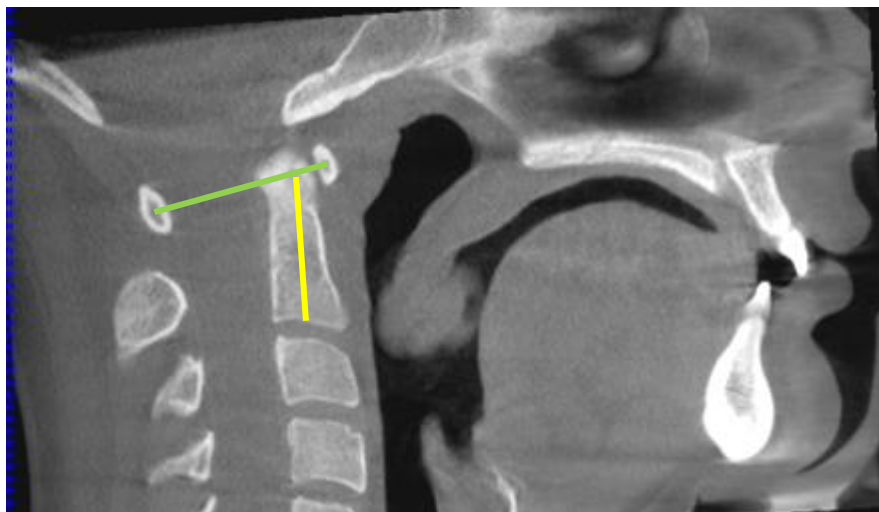


Figura 8. Método modificado de Ranawat

- Longitud de la apófisis odontoides: Es la distancia existente entre el punto medio de la base de C2 y el extremo de la apófisis odontoides (Kwong et al, 2011) (Figura 9).

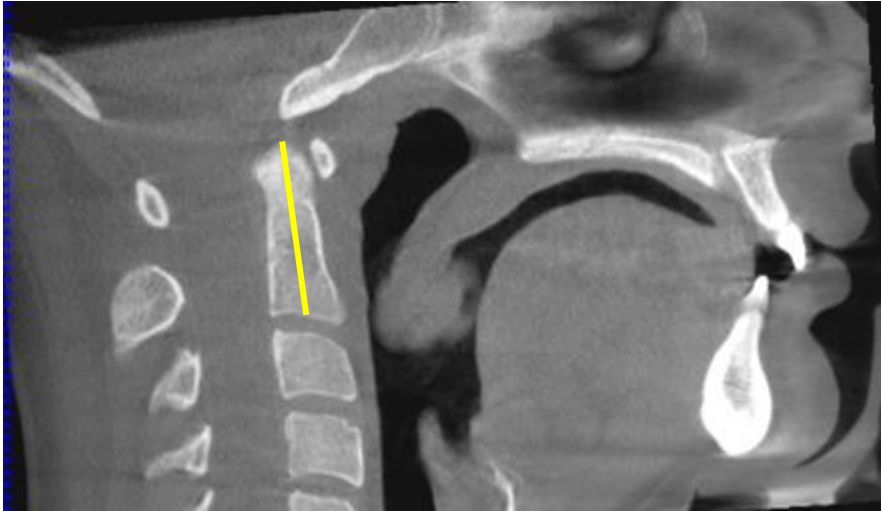


Figura 9. Longitud de la apófisis odontoides

C. Dimensiones cefalométricas

Este bloque está constituido por un total de 13 mediciones, distribuidas en 4 niveles:

- _ En la base craneal: medimos el ángulo de McRae-Wackenheim.
- _ En el maxilar superior:
 - A nivel esquelético se evaluó la longitud del maxilar superior, la posición anterosuperior y vertical, y la inclinación.
 - A nivel dentario se determinó el ángulo entre el eje del incisivo central superior y el plano palatino.
- _ En la mandíbula:
 - A nivel esquelético medimos el tamaño de la mandíbula, tanto la longitud de la rama como del cuerpo mandibular, su posición anterosuperior y vertical, y el crecimiento.

A nivel dentario se cuantificó el ángulo formado entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs.

_ Relación máxilo-mandibular: Se determinó la distancia entre los puntos A y B proyectados sobre la línea Mc Rae.

- Ángulo de McRae-Wackenheimer: Está formado por las líneas de McRae y de Wachenheim y se expresa en grados (Ohnmeib et al, 2014) (Figura 10).

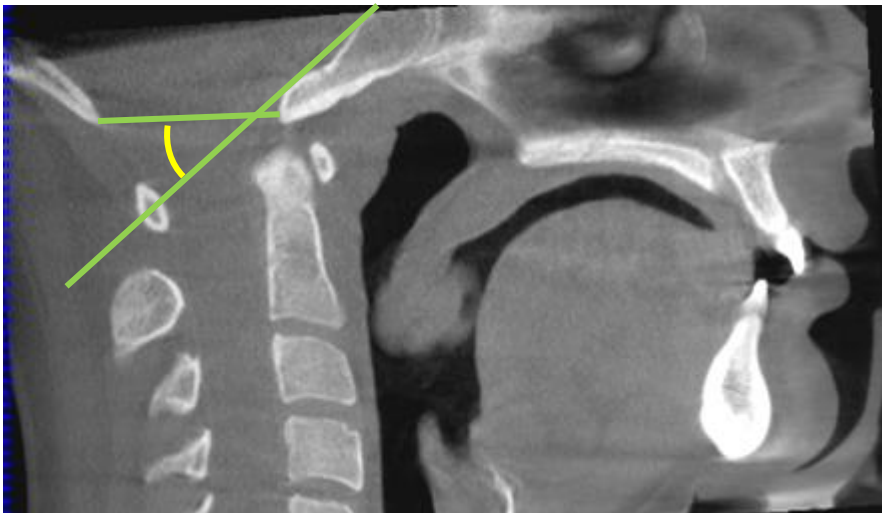


Figura 10. Ángulo formado entre las líneas McRae-Wackenheimer

- Plano palatino (ENA-ENP): Ofrece información sobre la longitud antero-posterior del maxilar superior. Es la distancia entre la espina nasal anterior (ENA) y la espina nasal posterior (ENP) (Riolo et al, 1974; Proffit et al, 2003) (Figura 11).



Figura 11. Distancia entre la espina nasal anterior y posterior

- A-perpendicular a McRae: Ofrece información sobre el posicionamiento anteroposterior del maxilar superior. Es la distancia desde el punto A del maxilar a la perpendicular de la línea McRae que pasa por el Basion (Figura 12A). El punto A es el más profundo de la escotadura anterior del maxilar en el plano sagital (Burstone et al, 1878; McNamara, 1984).
- Distancia A-McRae: Ofrece información sobre el posicionamiento vertical del maxilar superior. Es la distancia entre el punto A y la línea de McRae (Burstone et al, 1878) (Figura 12B).

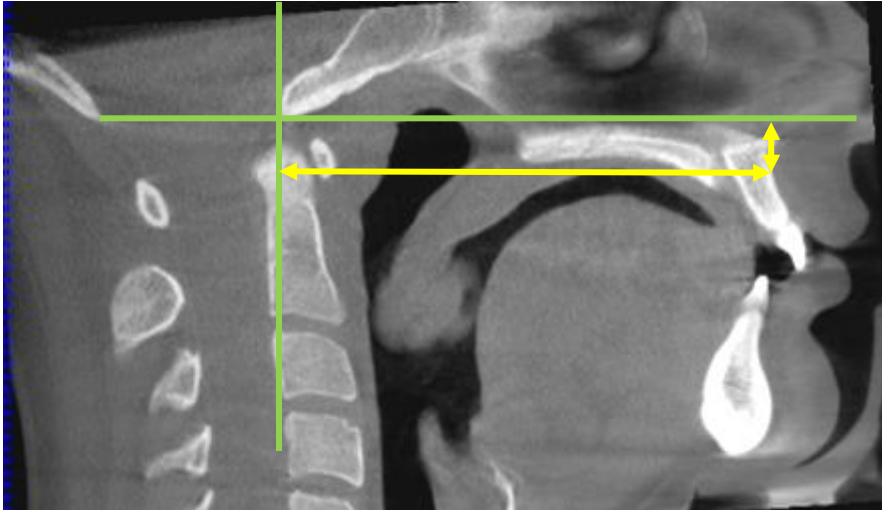


Figura 12. Distancia desde del punto A a la perpendicular a McRae (A) y a la línea McRae (B)

- McRae-Plano palatino: Ofrece información sobre la inclinación del maxilar superior. Es el ángulo formado entre la línea McRae y el plano palatino (ENA-ENP), trasladado éste al punto Basion (Coben, 1979 y 1986) (Figura 13).



Figura 13. Ángulo formado entre la línea McRae y el plano palatino

- Eje ICS-Plano palatino: Es el ángulo formado entre el eje del incisivo central superior y el plano palatino (ENA-ENP) (Burstone et al, 1878). (Figura 14).



Figura 14. Ángulo formado entre el eje del incisivo central superior y el plano palatino

- Longitud de la rama mandibular (Co-Go): Ofrece información sobre el tamaño mandibular. Es la distancia entre los puntos Condilion (Co) y Gonion (Go) (Karlsen, 1994, 1998, y 1999) (Figura 15A). El punto condilion es el más póstero-superior del cóndilo mandibular.
- Longitud del cuerpo mandibular (Go-Po): Ofrece información sobre el tamaño mandibular. Es la distancia entre los puntos Gonion (Go) y Pogonion (Po) (Karlsen, 1994, 1998, y 1999) (Figura 15B). El punto Gonion es el más póstero-inferior del ángulo goníaco mandibular. El punto Pogonion es el más anterior de la sínfisis mandibular en el plano sagital.

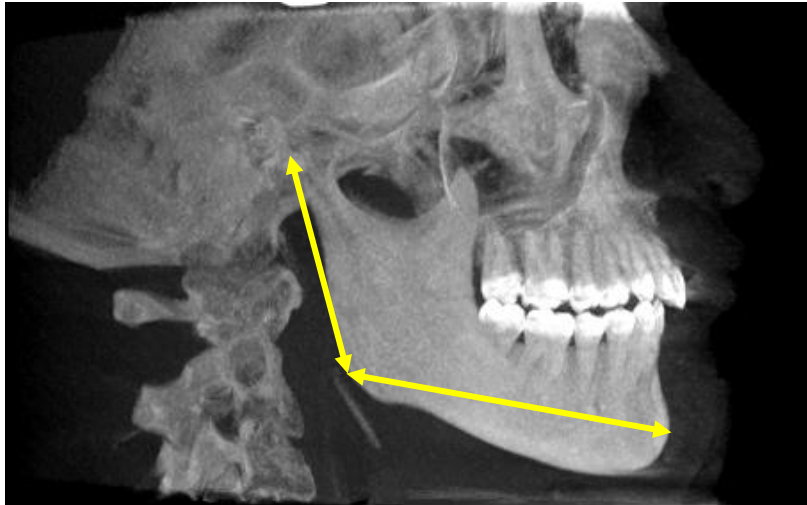


Figura 15. Longitud de la rama (A) y del cuerpo mandibular (B)

- B-perpendicular a McRae: Ofrece información sobre la posición antero-posterior mandibular. Es la distancia desde el punto B de la sínfisis mandibular a la perpendicular de la línea de McRae que pasa por el punto Basion (Burstone et al, 1878) (Figura 16). El punto B es el más profundo de la sínfisis mandibular en el plano sagital.

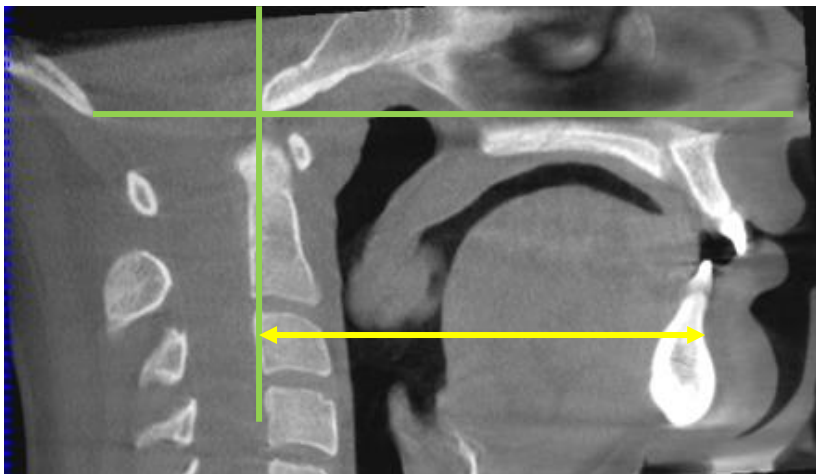


Figura 16. Distancia del punto B a la perpendicular a la línea de McRae.

- McRae-BaGn: Ofrece información sobre la posición vertical mandibular. Es el ángulo que forman la línea de McRae y la línea Basion-Gnasion (Ricketts, 1960; Ricketts et al, 1972; Ricketts, 1981) (Figura 17). El Gnasion es el punto más antero-inferior del borde de la sínfisis mandibular en el plano sagital.

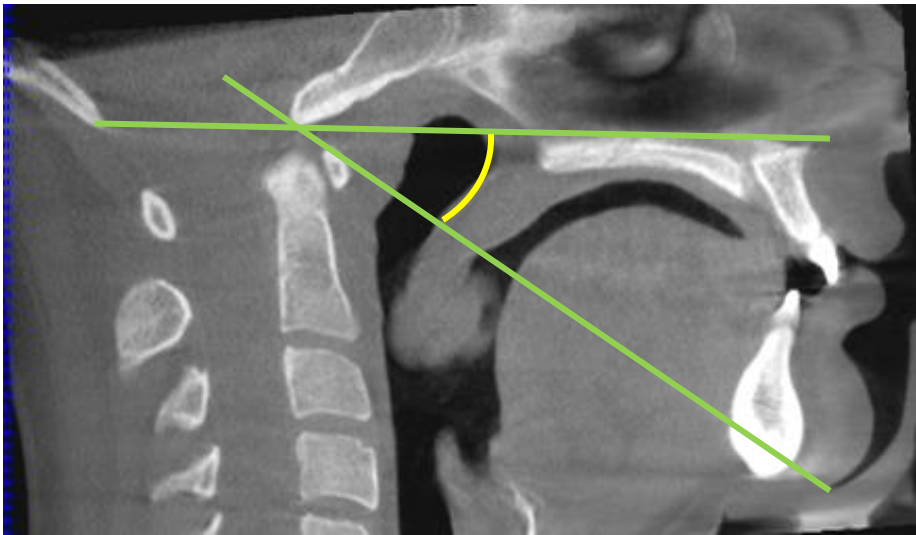


Figura 17. Ángulo formado entre la línea de McRae y la línea Basion-Gnasion

- Tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular: Ofrece información sobre el crecimiento mandibular. Es el ángulo formado por la tangente al borde posterior de la rama mandibular y por la tangente al borde inferior del cuerpo mandibular que pasa por el Menton (Karlsen, 1994, 1998, y 1999) (Figura 18). El Menton es el punto más inferior de la sínfisis mandibular en el plano sagital.

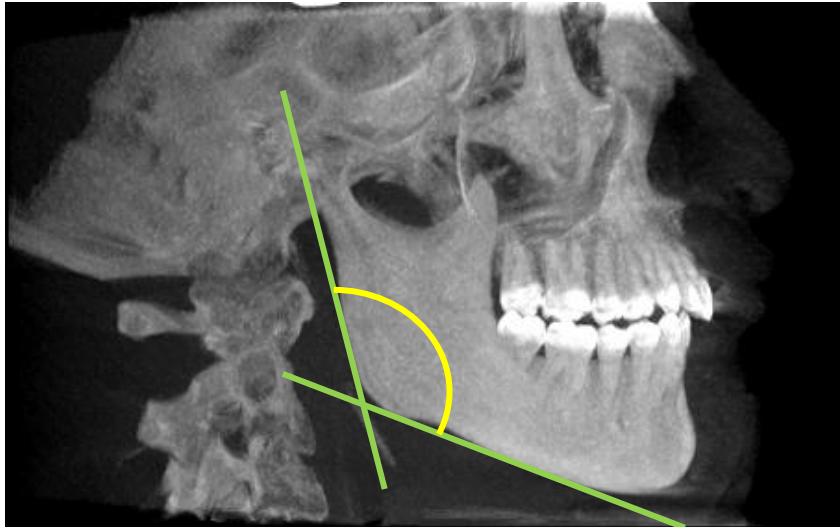


Figura 18. Ángulo formado entre la tangente a la rama y el cuerpo mandibular

- El Eje ICI- GoMe: Es el ángulo formado por el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton) (Tweed, 1969) (Figura 19).

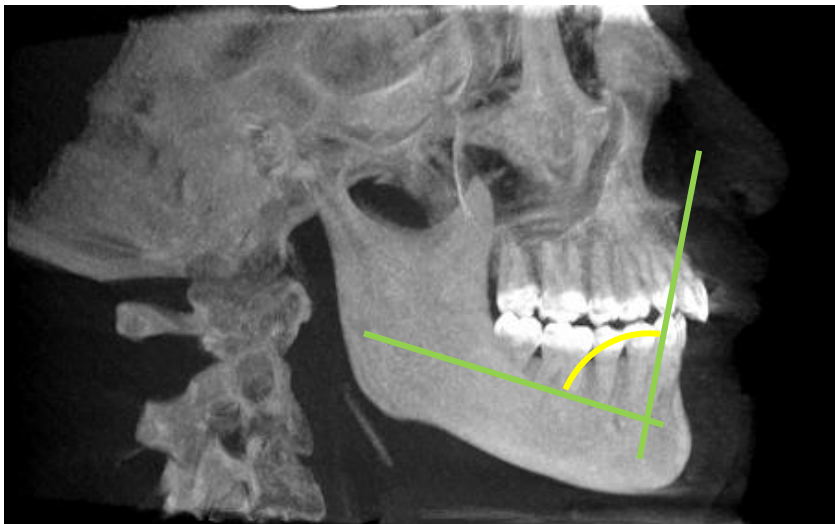


Figura 19. Ángulo formado entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular (Gonion-Menton)

- Distancia A-B: Para analizar la relación máxilo-mandibular se determinó la distancia entre los puntos A (maxilar) y B (mandibular) proyectados sobre la línea de McRae (Burstone et al, 1878) (Figura 20).

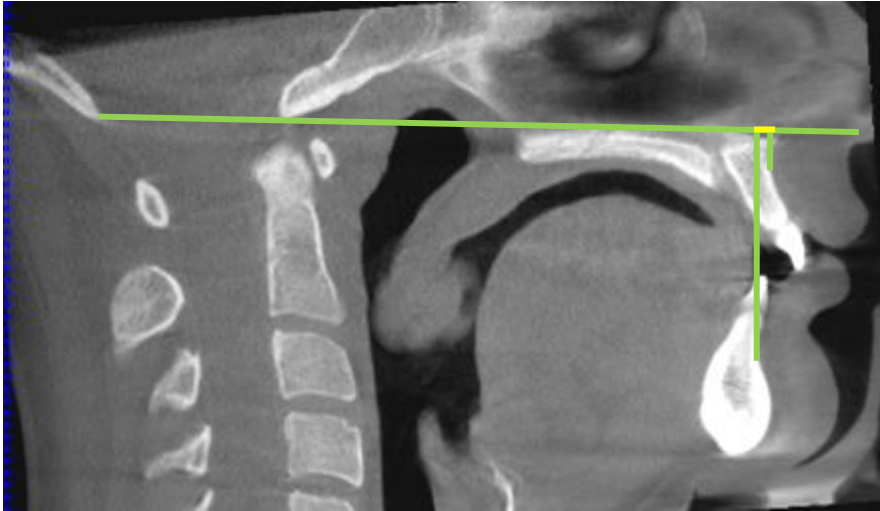


Figura 20. Distancia entre los puntos A y B proyectados sobre la línea de McRae

3.3 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Aplicando medidas de centralización y dispersión, los datos correspondientes a cada una de las variables analizadas se expresaron empleando la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo.

3.3.1 Efecto del sexo y la edad

Para analizar el efecto del sexo y la edad sobre las distintas variables de los tres bloques de mediciones, se utilizaron modelos de regresión, introduciendo el sexo y la edad como variables independientes y todas las mediciones efectuadas como variable respuesta.

3.3.2 Diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control

Se realizó un análisis de las diferencias existentes entre casos y controles para determinar si era posible discriminar entre ambos grupos. En base a los valores de las variables de cada uno de los 3 bloques examinados. Básicamente, se pretendía encontrar una combinación lineal de las variables de respuesta, que maximizase las diferencias entre casos y controles. Para ello, se efectuó un Análisis Multivariante de la Varianza (en inglés, *MANOVA*) y a continuación un Análisis Lineal Discriminante (en inglés, *LDA*), también denominado análisis factorial discriminante (en inglés, *DFA*) o análisis canónico discriminante (en inglés, *CDA*).

Con el *MANOVA*, se responde a la hipótesis de si existen diferencias en las medias (multivariante) entre ambos grupos. Para testar la hipótesis nula en el *MANOVA*, se pueden utilizar diferentes estadísticos; en el presente estudio seleccionamos el test traza de Pillai (*Pillai trace*), por ser el más robusto; una vez obtenido ese estadístico, se transformó a un estadístico F (*F approx.*), que es con el que se testó la hipótesis, ya que a diferencia de la traza de Pillai la distribución de F es conocida.

Con el *LDA* se obtiene la combinación lineal de las variables respuesta con la mayor capacidad de discriminación entre casos y controles. Este test también proporciona un valor de la precisión con que esa combinación de respuestas clasifica la pertenencia de un individuo al grupo de casos o al de controles; estos valores de precisión global van de 0 (capacidad nula para discriminar) a 1 (capacidad de discriminación óptima).

Tanto el *MANOVA* como el *LDA* requieren del cumplimiento de una serie de asunciones, equivalentes a las de los modelos de regresión pero en su versión multivariante: normalidad multivariante, homogeneidad de (co)varianzas multivariante y ausencia de multicolinealidad. El único de estos requisitos que puede resultar problemático es el de la multicolinealidad, ya que las variables de cada bloque están muy correlacionadas. Esto podría llegar a invalidar

los resultados, por lo que se realizó un análisis de componentes principales (en inglés, *PCA*), que consiste en generar una combinación lineal de las variables de cada bloque, eliminando el ruido provocado por la correlación existente entre ellas. El número de componentes principales seleccionados será aquel que permita explicar al menos un 80 % de la varianza de cada una de las variables. Aplicando este criterio se retuvieron 5 componentes principales, que se consideraron las variables de resultado, en lugar de las variables crudas analizadas en cada bloque.

3.3.3 Asociación entre los 3 bloques de mediciones (A, B, C)

Para el análisis de la asociación de las mediciones entre pares de bloques (A vs B, A vs C, B vs C), la metodología seleccionada fue el análisis de correlaciones canónicas (*Canonical Correlation Analysis, CCA*).

Al igual que el PCA, el CCA es otra técnica de reducción del número de variables. La primera parte de un CCA es equivalente a un test de hipótesis cuya hipótesis nula es que las mediciones de un bloque son independientes de las mediciones de otro bloque. El estadístico aplicado también se basa en la traza de Pillai, que posteriormente se transforma en un estadístico. Si se rechaza la hipótesis nula, se puede concluir que hay relación entre ambos grupos de variables, es decir, que un grupo de variables no es independiente del otro. Con el CCA se obtiene una serie de variables canónicas, que vendrían a ser un equivalente a los componentes principales o las funciones discriminantes. El número de variables canónicas retenidas indica la dimensión del CCA.

4 RESULTADOS

4.1 DIMENSIONES ATLANTO-AXIALES

4.1.1 Valores descriptivos

Las medidas de centralización y dispersión de las dimensiones atlanto-axiales en los grupos de estudio y control se detallan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Mediciones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down)

Medición*	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
ADS	0,189	0,097	0,149	0,056	0,409
AA1.I	0,165	0,077	0,164	0,034	0,346
AA2.I	0,203	0,088	0,208	0,035	0,371
AA3.I	0,151	0,065	0,143	0,054	0,318
AA1.D	0,186	0,074	0,180	0,074	0,361
AA2.D	0,224	0,073	0,225	0,113	0,469
AA3.D	0,153	0,070	0,143	0,059	0,345
ADL.I	0,431	0,135	0,417	0,153	0,719
ADL.D	0,439	0,176	0,435	0,140	1,020

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-dens lateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

Tabla 2. Mediciones atlanto-axiales en el grupo control

Medición*	Media	De	Mediana	Mínimo	Máximo
ADS	0,181	0,052	0,167	0,120	0,412
AA1.I	0,209	0,068	0,186	0,091	0,381
AA2.I	0,262	0,055	0,262	0,184	0,415
AA3.I	0,196	0,058	0,206	0,104	0,338
AA1.D	0,206	0,094	0,177	0,056	0,474
AA2.D	0,262	0,078	0,250	0,149	0,585
AA3.D	0,190	0,075	0,185	0,115	0,458
ADL.I	0,567	0,847	0,368	0,245	4,190
ADL.D	0,565	0,674	0,420	0,293	3,440

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda medial, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-denslateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

4.1.2 Influencia del sexo

En el colectivo de pacientes con SD, el sexo condicionó significativamente los valores de 5 variables: la distancia atlanto-axial mesial izquierda (AA1.I) ($p=0,034$), la distancia atlanto-axial medial izquierda (AA2.I) ($p= 0,004$), la distancia atlanto axial medial derecha (AA2.D) ($p=0,022$), y la distancia atlanto-dens lateral tanto izquierda (ADL.I) ($p=0,001$) como derecha (ADL.D) ($p=0,044$) (Tabla 3).

En todas estas dimensiones aparecen valores significativamente superiores en los hombres respecto a las mujeres.

Tabla 3. Valores de las mediciones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
ADS	Mujer	0,178	0,080	0,162	0,059	0,333	0,580
	Hombre	0,196	0,107	0,149	0,056	0,409	
AA1.I	Mujer	0,133	0,069	0,133	0,034	0,241	0,034
	Hombre	0,183	0,076	0,167	0,043	0,346	
AA2.I	Mujer	0,149	0,073	0,158	0,035	0,243	0,004
	Hombre	0,232	0,082	0,230	0,087	0,371	
AA3.I	Mujer	0,127	0,047	0,111	0,062	0,220	0,059
	Hombre	0,164	0,071	0,150	0,054	0,318	
AA1.D	Mujer	0,159	0,081	0,139	0,074	0,361	0,051
	Hombre	0,201	0,067	0,200	0,077	0,343	
AA2.D	Mujer	0,189	0,071	0,161	0,113	0,357	0,022
	Hombre	0,242	0,068	0,235	0,143	0,469	
AA3.D	Mujer	0,139	0,086	0,108	0,059	0,345	0,332
	Hombre	0,160	0,060	0,147	0,085	0,327	
ADL.I	Mujer	0,358	0,106	0,371	0,153	0,572	0,001
	Hombre	0,470	0,134	0,472	0,190	0,719	
ADL.D	Mujer	0,373	0,151	0,352	0,140	0,678	0,044
	Hombre	0,474	0,180	0,472	0,202	1,020	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda medial, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-denslateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

En el grupo control, el sexo condicionó de forma estadísticamente significativa la distancia atlanto-axial distal izquierda (AA3.I) ($p=0,002$), la distancia atlanto-axial mesial derecha (AA1.D) ($p=0,033$), y la distancia atlanto-axial medial derecha (AA2.D) ($p=0,046$), con dimensiones mayores en los hombres que en las mujeres (Tabla 4).

Tabla 4. Valores de las mediciones atlanto-axiales en el grupo control en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
ADS	Mujer	0,179	0,043	0,171	0,127	0,259	0,505
	Hombre	0,182	0,057	0,158	0,120	0,412	
AA1.I	Mujer	0,189	0,068	0,173	0,091	0,314	0,087
	Hombre	0,220	0,067	0,219	0,111	0,381	
AA2.I	Mujer	0,243	0,047	0,239	0,184	0,309	0,127
	Hombre	0,272	0,057	0,280	0,202	0,415	
AA3.I	Mujer	0,168	0,061	0,164	0,104	0,296	0,002
	Hombre	0,211	0,051	0,207	0,151	0,338	
AA1.D	Mujer	0,170	0,057	0,154	0,103	0,303	0,033
	Hombre	0,224	0,105	0,187	0,056	0,474	
AA2.D	Mujer	0,230	0,056	0,241	0,149	0,317	0,046
	Hombre	0,279	0,084	0,265	0,211	0,585	
AA3.D	Mujer	0,180	0,075	0,152	0,122	0,390	0,385
	Hombre	0,195	0,076	0,201	0,115	0,458	
ADL.I	Mujer	0,853	1,356	0,334	0,245	4,190	0,130
	Hombre	0,395	0,114	0,412	0,253	0,606	
ADL.D	Mujer	0,820	1,067	0,408	0,293	3,440	0,082
	Hombre	0,412	0,091	0,422	0,293	0,744	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda medial, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-dens lateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

4.1.3 Influencia de la edad

Al analizar el efecto de la edad en las dimensiones evaluadas en este bloque de mediciones entre los pacientes con SD, ésta solamente resultó significativa para la distancia atlanto-dens lateral izquierda (ADL.I), con valores que disminuían a medida que aumentaba la edad ($p=0,001$) (Tabla 5).

Tabla 5. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones atlanto-axiales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
ADS	0,000	-0,005	0,004	0,002	-0,066	0,948
AA1.I	-0,002	-0,005	0,002	0,001	-1,104	0,276
AA2.I	0,000	-0,003	0,004	0,001	0,205	0,838
AA3.I	-0,002	-0,004	0,001	0,001	-1,151	0,257
AA1.D	-0,002	-0,005	0,001	0,001	-1,416	0,165
AA2.D	-0,001	-0,004	0,002	0,001	-0,540	0,592
AA3.D	-0,001	-0,004	0,002	0,001	-0,495	0,623
ADL.I	-0,008	-0,013	-0,003	0,002	-3,436	0,001
ADL.D	-0,007	-0,014	0,001	0,003	-1,746	0,089

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda medial, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-dens lateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

En el grupo control, se constató que la edad tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la distancia atlanto-dens sagital (ADS) ($p=0,013$), la distancia atlanto-axial mesial izquierda (AA1.I) ($p=0,050$), la distancia atlanto-axial distal izquierda (AA3.I) ($p=0,001$) y la distancia atlanto-axial mesial derecha (AA1.D) ($p=0,024$). A medida que aumentaba la edad, disminuía el valor de estas mediciones (Tabla 6).

Tabla 6. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones atlanto-axiales en el grupo control en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
ADS	-0,003	-0,005	-0,001	0,001	-2,593	0,013
AA1.I	-0,003	-0,006	0,000	0,001	-2,022	0,050
AA2.I	0,000	-0,003	0,002	0,001	-0,339	0,736
AA3.I	-0,004	-0,006	-0,001	0,001	-3,402	0,001
AA1.D	-0,005	-0,009	-0,001	0,001	-2,345	0,024
AA2.D	-0,002	-0,005	0,002	0,001	-1,015	0,317
AA3.D	-0,003	-0,006	0,001	0,001	-1,548	0,130
ADL.I	-0,009	-0,048	0,029	0,019	-0,484	0,631
ADL.D	-0,005	-0,036	0,025	0,015	-0,365	0,717

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, ADS= distancia atlanto-dens sagital, AA1.I= distancia atlanto-axial izquierda mesial, AA2.I= distancia atlanto-axial izquierda medial, AA3.I= distancia atlanto-axial izquierda distal, AA1.D= distancia atlanto-axial derecha mesial, AA2.D= distancia atlanto-axial derecha medial, AA3.D= distancia atlanto-axial derecha distal, ADL.I= distancia atlanto-dens lateral izquierda, ADL.D= distancia atlanto-dens lateral derecha.

4.1.4 Capacidad discriminativa

Al comparar las dimensiones atlanto-axiales del grupo de estudio y del grupo control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (<0,001) (Tabla 7). La capacidad de discriminar si una persona pertenecía a uno u otro grupo en base a las dimensiones atlanto-axiales evaluadas fue del 64% (Tabla 8).

Tabla 7. Resultados del test MANOVA para las dimensiones atlanto-axiales

	DF	Traza de Pillai	F approx	DF (numerador)	DF (denominador)	Valor P
Grupo	1	0,223	4,0	5	71	<0,001
Residuales	75					

DF= grados de libertad, F approx= estadístico F aproximado.

Tabla 8. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones atlanto-axiales

Dimensiones atlanto-axiales Precisión global: 0,649			
		RESULTADOS PREDICHOS	
VERDADEROS POSITIVOS		Grupo síndrome de Down	Grupo control
	Grupo síndrome de Down	0,644	0,356
	Grupo control	0,344	0,656

4.2 DIMENSIONES CRÁNEO-VERTEBRALES

4.2.1 Valores descriptivos

Las medidas de centralización y dispersión de las dimensiones cráneo-vertebrales en los grupos de estudio y control se detallan en las tablas 9 y 10, respectivamente.

Tabla 9. Mediciones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down)

Medición*	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Wackenheim	0,212	0,207	0,198	-0,170	0,831
McRae	0,503	0,174	0,529	0,162	0,837
Chamberlain	0,332	0,307	0,349	-0,280	1,000
McGregor	0,255	0,297	0,270	-0,390	0,929
Redlund-Johnell	3,589	0,442	3,556	2,670	4,436
Ranawat	2,696	0,306	2,741	2,000	3,459
L.odontoides	3,358	0,346	3,385	2,742	4,000

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, Wackenheim= medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

Tabla 10. Mediciones cráneo-vertebrales en el grupo control

Medición*	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Wackenheim	0,142	0,152	0,140	-0,160	0,375
McRae	0,263	0,148	0,200	0,107	0,642
Chamberlain	0,042	0,350	0,121	-0,420	0,762
McGregor	-0,060	0,372	0,047	-0,580	0,653
Redlund-Johnell	3,430	0,261	3,412	2,950	4,020
Ranawat	2,854	0,232	3,000	2,190	3,202
L.odontoides	3,577	0,274	3,520	2,950	3,930

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, Wackenheim: medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

4.2.2 Influencia del sexo

Entre los pacientes con SD, el sexo únicamente condicionó de forma estadísticamente significativa la longitud de la apófisis odontoides ($p=0,033$), que resultó mayor en los hombres que en las mujeres (Tabla 11).

Tabla 11. Valores de las mediciones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
Wackenheim	Mujer	0,221	0,234	0,155	-0,166	0,831	0,650
	Hombre	0,207	0,194	0,220	-0,155	0,594	
McRae	Mujer	0,447	0,209	0,419	0,162	0,813	0,160
	Hombre	0,537	0,143	0,540	0,235	0,837	
Chamberlain	Mujer	0,365	0,358	0,363	-0,166	1,000	0,538
	Hombre	0,311	0,279	0,335	-0,282	0,771	
McGregor	Mujer	0,337	0,323	0,287	-0,146	0,929	0,241
	Hombre	0,213	0,281	0,261	-0,387	0,774	
Redlund-Johnell	Mujer	3,473	0,424	3,369	3,041	4,436	0,413
	Hombre	3,650	0,449	3,843	2,670	4,198	
Ranawat	Mujer	2,570	0,286	2,560	2,090	3,189	0,241
	Hombre	2,772	0,298	2,840	2,000	3,459	
L. odontoides	Mujer	3,196	0,321	3,180	2,742	4,000	0,033
	Hombre	3,452	0,330	3,450	2,845	4,000	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, Wackenheim: medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

En el grupo control, se confirmó que el sexo tenía un efecto significativo sobre la dimensión de Ranawat ($p=0,006$) y la longitud de la apófisis odontoides ($p=0,001$). En ambos casos los valores registrados fueron superiores en el sexo masculino que en el femenino (Tabla 12).

Tabla 12. Valores de las mediciones cráneo-vertebrales en el grupo control en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
Wackenheim	Mujer	0,087	0,176	0,000	-0,156	0,375	0,100
	Hombre	0,179	0,125	0,191	-0,102	0,296	
McRae	Mujer	0,287	0,153	0,198	0,170	0,642	0,505
	Hombre	0,242	0,146	0,272	0,107	0,489	
Chamberlain	Mujer	0,134	0,276	0,128	-0,268	0,762	0,248
	Hombre	-0,043	0,399	0,121	-0,420	0,625	
McGregor	Mujer	0,045	0,259	0,033	-0,309	0,653	0,238
	Hombre	-0,157	0,435	0,062	-0,580	0,537	
Redlund-Johnell	Mujer	3,469	0,301	3,412	2,950	4,020	0,495
	Hombre	3,392	0,222	3,210	3,210	3,825	
Ranawat	Mujer	2,739	0,261	2,794	2,190	3,055	0,006
	Hombre	2,954	0,151	3,000	2,583	3,202	
L. odontoides	Mujer	3,403	0,216	3,360	2,950	3,837	0,001
	Hombre	3,719	0,234	3,780	3,267	3,930	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros, DE= desviación estándar, Wackenheim: medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

4.2.3 Influencia de la edad

No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la edad y las variables cráneo-vertebrales ni en el grupo de estudio ni en el grupo control (Tabla 13 y tabla 14).

Tabla 13. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cráneo-vertebrales en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
Wackenheim	0,006	-0,004	0,016	0,004.0	1,284	0,207
McRae	0,000	-0,010	0,010	0,004	0,033	0,973
Chamberlain	0,006	-0,012	0,023	0,008	0,665	0,510
McGregor	0,004	-0,013	0,021	0,008	0,527	0,602
Redlund-Johnell	0,016	-0,009	0,040	0,012	1,285	0,209
Ranawat	0,005	-0,008	0,019	0,006	0,818	0,418
L. odontoides	0,007	-0,007	0,022	0,007	0,997	0,325

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, Wackenheim: medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

Tabla 14. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cráneo-vertebrales en el grupo control en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
Wackenheim	0,000	-0,007	0,007	0,003	-0,061	0,951
McRae	-0,003	-0,013	0,006	0,004	-0,696	0,493
Chamberlain	-0,011	-0,032	0,011	0,010	-1,019	0,319
McGregor	-0,007	-0,032	0,018	0,012	-0,557	0,583
Redlund-Johnell	0,002	-0,018	0,022	0,009	0,187	0,853
Ranawat	-0,007	-0,018	0,005	0,005	-1,219	0,234
L. odontoides	-0,001	-0,013	0,012	0,006	-0,145	0,886

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, Wackenheim: medición de Wackenheim, McRae= medición de McRae, Chamberlain= medición de Chamberlain, McGregor= medición de McGregor, Redlund-Johnell= método de Redlund-Johnell, Ranawat= método modificado de Ranawat, L. odontoides: longitud de la apófisis odontoides.

4.2.4 Capacidad discriminativa

Al comparar las dimensiones cráneo-vertebrales del grupo de estudio y del grupo control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($<0,001$) (Tabla 15). La capacidad de discriminar si una persona pertenecía a uno u otro grupo en base a las dimensiones cráneo-vertebrales evaluadas fue del 83% (Tabla 16).

Tabla 15. Resultados del test MANOVA para las dimensiones cráneo-vertebrales

	DF	Traza de Pillai	F approx	DF (numerador)	DF (denominador)	Valor P
Grupo	1	0,604	14, 676	5	48	$<0,001$
Residuales	52					

DF= grados de libertad, F approx= estadístico F aproximado.

Tabla 16. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones cráneo-vertebrales

Dimensiones cráneo-vertebrales Precisión global: 0,833			
		RESULTADOS PREDICHOS	
VERDADEROS POSITIVOS		Grupo síndrome de Down	Grupo control
	Grupo síndrome de Down	0,813	0,188
	Grupo control	0,136	0,864

4.3 DIMENSIONES CEFALOMÉTRICAS

4.3.1 Valores descriptivos

Las medidas de centralización y dispersión de las dimensiones cefalométricas en los grupos de estudio y control se detallan en las tablas 17 y 18, respectivamente.

Tabla 17. Mediciones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down)

Medición*	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
McRae-Wac	54,089	7,437	53,468	40,890	71,767
ENA-ENP	4,285	0,501	4,202	3,420	5,540
A-P-McRae	8,644	0,600	8,456	7,590	9,880
A-McRae	1,001	1,111	0,775	-0,580	5,160
McRae-PP	5,382	3,732	4,722	0,000	14,780
Eje ICS-PP	69,069	15,578	66,455	51,100	119,000
Co-Go	5,375	0,654	5,465	3,818	6,700
Go-Po	6,609	0,575	6,620	5,470	7,720
B-P-McRae	8,626	0,844	8,500	7,390	10,600
McR-BaGn	36,959	6,828	35,770	25,981	53,500
Rama-Cuerpo	119,766	7,709	120,564	102,569	134,561
Eje II-GoMe	89,670	22,027	94,169	-8,582	111,580
A-B	0,293	0,463	0,230	-0,852	1,750

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros y las angulares en grados, DE= desviación estándar, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheimer, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae: distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae-Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae= distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnation, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

Tabla 18. Mediciones cefalométricas en el grupo control

Medición*	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
McRae-Wac	60,403	5,194	60,590	53,472	73,819
ENA-ENP	5,110	0,588	5,205	3,673	5,820
A-P-McRae	8,334	1,026	8,401	6,980	10,180
A-McRae	0,915	1,005	0,796	-1,093	2,160
McRae-PP	4,799	4,683	3,230	1,570	20,265
Eje ICS-PP	68,245	8,592	68,230	56,160	85,247
Co-Go	5,516	0,492	5,531	4,790	6,300
Go-Po	7,615	0,926	7,314	5,770	8,880
B-P-McRae	8,336	0,802	7,896	7,500	9,860
McR-BaGn	37,775	4,776	39,270	22,441	44,980
Rama-Cuerpo	126,610	11,697	126,808	108,680	140,580
Eje II-GoMe	84,509	12,898	81,460	64,740	104,800
A-B	0,713	0,291	0,844	0,178	1,190

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros y las angulares en grados, DE= desviación estándar, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheime, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae: distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae-Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae = distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnacion, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

4.3.2 Influencia del sexo

En el grupo de estudio se observó un efecto estadísticamente significativo del sexo, con valores mayores en los hombres que en las mujeres, para las siguientes mediciones: distancia entre el punto A-perpendicular a McRae (A-P-McRae) ($p=0,016$), longitud del cuerpo mandibular (Go-Po) ($p=0,020$), longitud de la rama mandibular (Co-Go) ($p<0,001$) y distancia entre el punto B-perpendicular a McRae (B-P-McRae) ($p=0,024$) (Tabla 19).

Tabla 19. Valores de las mediciones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
McRae-Wac	Mujer	56,174	7,942	56,014	41,491	71,767	0,291
	Hombre	52,799	6,989	52,740	40,890	70,700	
ENA-ENP	Mujer	4,102	0,394	4,040	3,420	4,798	0,136
	Hombre	4,395	0,532	4,370	3,490	5,540	
A-P-McRae	Mujer	8,319	0,544	8,158	7,590	9,605	0,016
	Hombre	8,845	0,553	8,940	7,980	9,880	
A-McRae	Mujer	0,998	1,341	0,551	0,000	5,160	0,887
	Hombre	1,002	0,978	0,905	-0,580	3,150	
McRae-PP	Mujer	5,147	3,372	5,090	0,000	11,610	0,819
	Hombre	5,528	4,013	4,702	0,000	14,780	
Eje ICS-PP	Mujer	69,890	15,870	68,240	51,100	117,369	0,717
	Hombre	68,577	15,709	63,050	52,240	119,000	
Co-Go	Mujer	4,877	0,576	4,958	3,818	5,730	<0,001
	Hombre	5,674	0,503	5,620	4,680	6,700	
Go-Po	Mujer	6,313	0,520	6,302	5,470	7,128	0,020
	Hombre	6,794	0,538	6,771	5,630	7,720	
B-P-McRae	Mujer	8,173	0,433	8,243	7,440	9,009	0,024
	Hombre	8,906	0,921	8,951	7,390	10,600	
McR-BaGn	Mujer	35,577	3,866	34,965	28,940	42,700	0,343
	Hombre	37,803	8,124	36,097	25,981	53,500	
Rama-Cuerpo	Mujer	121,223	7,319	121,863	106,683	134,561	0,443
	Hombre	118,697	8,060	120,078	102,569	130,008	
Eje II-GoMe	Mujer	94,331	8,191	95,322	80,591	106,123	0,383
	Hombre	86,009	28,483	93,922	-8,582	111,580	
A-B	Mujer	0,346	0,239	0,293	0,050	0,726	0,742
	Hombre	0,259	0,567	0,182	-0,852	1,750	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros y las angulares en grados, DE= desviación estándar, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheimer, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae: distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae-Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae = distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnation, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

En el grupo control, también se detectó un efecto significativo del sexo. Las siguientes medidas resultaron significativamente mayores en los hombres que en las mujeres: distancia del plano palatino (ENA-ENP) ($p=0,029$), longitud del cuerpo mandibular (Go-Po) ($p<0,001$) y longitud de la rama mandibular (Co-Go) ($p<0,001$) (Tabla 20).

Tabla 20. Valores de las mediciones cefalométricas en el grupo control en función del sexo

Medición*	Sexo	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor P
McRae-Wac	Mujer	62,529	5,742	62,085	53,472	73,819	0,055
	Hombre	58,441	3,879	60,020	54,620	64,210	
ENA-ENP	Mujer	4,819	0,599	5,044	3,673	5,658	0,029
	Hombre	5,291	0,516	5,216	4,124	5,820	
A-P-McRae	Mujer	8,485	0,452	8,495	7,750	9,437	0,539
	Hombre	8,183	1,395	7,645	6,980	10,180	
A-McRae	Mujer	0,643	0,857	0,758	-1,093	1,700	0,185
	Hombre	1,188	1,102	1,420	-0,776	2,160	
McRae-PP	Mujer	5,355	4,890	3,696	2,250	20,265	0,5391
	Hombre	4,285	4,621	1,730	1,570	14,658	
Eje ICS-PP	Mujer	68,993	4,105	68,910	60,360	77,840	0,7315
	Hombre	67,759	10,633	66,400	56,160	85,247	
Co-Go	Mujer	5,087	0,257	5,030	4,790	5,600	<0,001
	Hombre	5,946	0,192	5,980	5,463	6,300	
Go-Po	Mujer	6,919	0,472	7,062	5,770	7,428	<0,001
	Hombre	8,311	0,716	8,880	7,056	8,880	
B-P-McRae	Mujer	8,152	0,581	8,110	7,500	9,475	0,324 y
	Hombre	8,540	0,990	7,880	7,880	9,860	
McR-BaGn	Mujer	37,537	6,517	37,332	22,441	44,980	0,779
	Hombre	38,040	1,845	39,270	35,580	39,270	
Rama-Cuerpo	Mujer	123,330	7,344	122,020	112,430	137,440	0,327
	Hombre	129,593	14,302	140,580	108,680	140,580	
Eje II-GoMe	Mujer	86,669	10,784	91,336	64,740	95,590	0,617
	Hombre	82,742	14,678	72,140	72,140	104,800	
A-B	Mujer	0,711	0,327	0,643	0,178	1,190	0,935
	Hombre	0,715	0,265	0,891	0,362	0,891	

*Las dimensiones lineales están expresadas en centímetros y las angulares en grados, DE= desviación estándar, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheimer, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae: distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae-Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae = distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnasion, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

4.3.3 Influencia de la edad

La edad no condicionó los valores de ninguna de las variables cefalométricas analizadas ni en el grupo de estudio ni en el grupo control (Tablas 21 y 22).

Tabla 21. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cefalométricas en el grupo de estudio (Síndrome de Down) en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
McRae-Wac	-0,190	-0,604	0,224	0,2029	-0,936	0,3565
ENA-ENP	0,018	-0,005	0,040	0,0109	1,603	0,117
A-P-McRae	0,007	-0,025	0,038	0,0153	0,440	0,663
A-McRae	-0,020	-0,084	0,044	0,0313	-0,642	0,525
McRae-PP	0,022	-0,193	0,238	0,1057	0,212	0,833
Eje ICS-PP	0,212	-0,529	0,952	0,3653	0,579	0,566
Co-Go	0,013	-0,012	0,037	0,0122	1,022	0,313
Go-Po	0,017	-0,007	0,042	0,0121	1,413	0,166
B-P-McRae	0,032	-0,011	0,074	0,0209	1,523	0,138
McR-BaGn	-0,177	-0,597	0,243	0,2044	-0,864	0,395
Rama-Cuerpo	-0,008	-0,414	0,397	0,1960	-0,043	0,966
Eje II-GoMe	-0,119	-1,523	1,284	0,6770	-0,176	0,861
A-B	-0,010	-0,037	0,017	0,0131	-0,740	0,465

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheim, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae= distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae- Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae = distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnation, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

Tabla 22. Coeficientes de regresión de los modelos del bloque de dimensiones cefalométricas en el grupo control en función de la edad

	CE	LI	LS	EE	T	Valor P
McRae-Wac	-0,046	-0,357	0,264	0,1496	-0,309	0,760
ENA-ENP	0,003	-0,023	0,029	0,0128	0,248	0,806
A-P-McRae	-0,016	-0,085	0,054	0,0334	-0,470	0,643
A-McRae	-0,012	-0,078	0,054	0,0318	-0,386	0,703
McRae-PP	0,116	-0,183	0,416	0,1445	0,804	0,429
Eje ICS-PP	-0,024	-0,456	0,407	0,2112	-0,115	0,909
Co-Go	0,001	-0,016	0,018	0,0080	0,107	0,915
Go-Po	-0,011	-0,056	0,033	0,0213	-0,532	0,600
B-P-McRae	-0,004	-0,098	0,091	0,0446	-0,081	0,936
McR-BaGn	0,246	-0,320	0,812	0,2670	0,920	0,371
Rama-Cuerpo	0,555	-0,258	1,368	0,3869	1,435	0,168
Eje II-GoMe	-0,579	-1,532	0,373	0,4515	-1,283	0,216
A-B	0,013	-0,022	0,047	0,0164	0,773	0,450

CE= coeficiente estimado, LI= límite inferior del coeficiente estimado, LS= límite superior del coeficiente estimado, EE= error estándar, T= estadístico T, McRae-Wac= ángulo de McRae-Wackenheim, ENA-ENP= Plano palatino, A-P-McRae= A-perpendicular a McRae, A-McRae: distancia entre A-McRae, McRae-PP= McRae- Plano Palatino, Eje ICS-PP= Eje ICS-Plano Palatino, Co-Go= distancia Condilion-Gonion, Go-Po= distancia Gonion-Pogonion, B-P-McRae = distancia B-perpendicular a McRae, McR-BaG= ángulo entre McRae y línea Basion-Gnation, Rama-Cuerpo= ángulo entre tangente rama mandibular-tangente cuerpo mandibular, Eje II-GoMe= ángulo entre el eje del incisivo central inferior y el plano mandibular de Downs (Gonion-Menton), A-B= distancia entre los puntos A y B.

4.3.4 Capacidad discriminativa

Se confirmó que existían diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones cefalométricas del grupo de estudio y de los controles ($p < 0,001$) (Tabla 23). La capacidad de discriminar entre uno u otro grupo en base a las dimensiones cefalométricas evaluadas fue del 87,5% (Tabla 24).

Tabla 23. Resultados del test MANOVA para las dimensiones cefalométricas

	DF	Traza de Pillai	F approx	DF (numerador)	DF (denominador)	Valor P
Grupo	1	0,638	12,022	5	34	<0,001
Residuales	38					

DF= grados de libertad, F approx= estadístico F aproximado.

Tabla 24. Precisión global y matrices de confusión del Análisis Lineal Discriminante de las dimensiones cefalométricas

Dimensiones cráneo-vertebrales Precisión global: 0,875			
		RESULTADOS PREDICHOS	
		Grupo síndrome de Down	Grupo control
VERDADEROS POSITIVOS	Grupo síndrome de Down	0,864	0,136
	Grupo control	0,111	0,889

4.4 RELACIÓN ENTRE LAS DIMENSIONES ATLANTO-AXIALES, LAS CRÁNEO-VERTEBRALES Y LAS CEFALOMÉTRICAS

En el grupo control, al relacionar entre sí (por pares) los diferentes bloques de mediciones (A: atlanto-axiales, B: cráneo-vertebrales, C: cefalométricas), se alcanzaron significaciones estadísticas, especialmente entre las dimensiones atlanto-axiales y las cefalométricas (bloque A *versus* C), y entre las dimensiones cráneo-vertebrales y las cefalométricas (bloque B *versus* C) (Tabla 25). Esto implica que no se cumple la hipótesis nula y que en consecuencia los bloques de mediciones efectuados son dependientes entre sí.

Tabla 25. Resultados del Análisis de Correlaciones Canónicas al comparar por pares los bloques de mediciones efectuadas en el grupo de estudio (síndrome de Down)

BLOQUE A <i>versus</i> BLOQUE B					
Correlación canónica	Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerado)	GL (denominado)	Valor P
0,99	2,467	1,745	36	90	0,017
BLOQUE A <i>versus</i> BLOQUE C					
Correlación canónica	Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerado)	GL (denominado)	Valor P
0,989	3,985	3,956	36	72	<0,001
0,987	2,985	3,327	25	84	<0,001
0,98	1,985	2,967	16	96	<0,001
0,87	0,985	2,358	9	108	0,017
BLOQUE B <i>versus</i> BLOQUE C					
Correlación canónica	Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerador)	GL (denominador)	Valor P
0,99	4,560	5,805	36	66	<0,001
0,99	3,560	4,552	25	78	<0,001
0,98	2,560	4,186	16	90	<0,001
0,98	1,560	3,982	9	102	<0,001

Bloque A: mediciones atlanto-axiales, Bloque B: mediciones cráneo-vertebrales, Bloque C: mediciones cefalométricas, DF= grados de libertad, F approx= estadístico F aproximado.

Por el contrario, en el grupo de estudio, al relacionar entre sí (por pares) los diferentes bloques de mediciones (A: atlanto-axiales, B: cráneo-vertebrales, C: cefalométricas), no se alcanzó significación estadística (Tabla 26). Esto implica que se cumple la hipótesis nula y que los bloques de mediciones son independientes entre sí.

Tabla 26. Resultados del Análisis de Correlaciones Canónicas al comparar por pares los bloques de mediciones efectuadas en el grupo control

BLOQUE A versus BLOQUE B				
Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerador)	GL (denominador)	Valor P
1,281	1,086	36	144	0,355
BLOQUE A versus BLOQUE C				
Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerador)	GL (denominador)	Valor P
1,204	0,837	36	120	0,725
BLOQUE B versus BLOQUE C				
Traza de Pillai	F aprox.	GL (numerador)	GL (denominador)	Valor P
1,764	1,319	36	114	0,137

Bloque A: mediciones atlanto-axiales, Bloque B: mediciones cráneo-vertebrales, Bloque C: mediciones cefalométricas, DF= grados de libertad, F approx= estadístico F aproximado.

5 DISCUSIÓN

5.1 LIMITACIONES

Este estudio no está exento de algunas limitaciones que merecen ser comentadas.

Frecuentemente, en la literatura la selección de pacientes con SD se hace entre aquellos que necesitan tratamiento ortodóncico, durante la fase de pre-tratamiento (Suri et al, 2010; Bauer et al 2012). De alguna manera esto podría condicionar los resultados, ya que el grupo de estudio estará constituido exclusivamente por pacientes con discrepancias dento-esqueléticas severas, que no necesariamente reproducen las características del colectivo. Paradójicamente, los grupos control en ocasiones se componen de individuos sanos con oclusión de Clase I, que tampoco son representativos de la población general (Dellavia et al, 2007; Suri et al, 2010). En el presente trabajo, los criterios de selección de los participantes obviaron este tipo de sesgos. No obstante, todos los integrantes de este estudio, tanto los pacientes con SD como los controles sanos, se sometieron a una exploración con CBCT, lo cual exige un nivel suficiente de cooperación; esto podría conllevar una selección sesgada de participantes en base a su grado de colaboración, como ya señalaron otros autores (Shapiro et al, 1967) y podría haberse excluido de manera involuntaria a pacientes con fenotipos más severos que presumiblemente exhiben un mayor grado de discapacidad intelectual y en consecuencia de falta de colaboración.

Las radiografías laterales de cráneo son eficaces para detectar desviaciones morfológicas en la columna vertebral cervical (Sonnesen et al, 2013) y algunas alteraciones de la articulación atlanto-axial (Iizuka et al, 2013). Sin embargo, el extremo del odontoides puede ser

difícil de visualizar en las radiografías (Kawaida et al, 1989), éstas no proporcionan datos fiables para evaluar las fusiones vertebrales, pueden causar falsos positivos en las detecciones (Patcas et al, 2013), y no permiten un diagnóstico fiable de las anomalías de las vértebras cervicales (Bebnowski et al, 2012). Además, las mediciones pueden variar en base al ángulo de incidencia del haz de rayos X y a la distancia entre el objetivo y la película radiográfica (Radcliff et al, 2010). En definitiva, la unión craneocervical se considera una región de naturaleza compleja, ya que está formada por muchas estructuras superpuestas (múltiples ligamentos y articulaciones entre el occipital, el atlas y el axis), por lo que se ha demostrado que es un área difícil de evaluar en una radiografía convencional (Rojas et al, 2009).

La tomografía computarizada (TC) es crucial en el diagnóstico, la planificación de los procedimientos quirúrgicos, la evaluación del pronóstico de la deformidad del complejo de la unión craneocervical (Chen et al, 2012) y el seguimiento post-quirúrgico (Sorimachi et al, 2011). Hoy en día, la tomografía computarizada por haz de cono (en inglés, CBCT) es una herramienta indispensable para obtener imágenes dento-maxilo-faciales (Schulze, 2015) y es la técnica de registro radiológico que hemos utilizado. La CBCT proporciona un nivel de resolución espacial que permite efectuar determinaciones precisas en los tres planos ortogonales (Scarfe 2008), evita magnificaciones, distorsiones y superposiciones (Marquezan et al, 2012), y se ha demostrado que es la mejor herramienta para analizar proyecciones en el plano coronal (Gracco et al, 2006). Sin embargo, hasta la fecha, se han publicado muy pocos trabajos con esta técnica que permitan cotejar nuestros resultados. Para estudiar el complejo atlanto-axial, se han empleado imágenes de CBCT con objetivos muy específicos, como evaluar las fusiones de las vértebras cervicales (Patcas et al, 2013) o analizar la morfología de la columna cervical en adultos con apnea obstructiva del sueño (Sonnesen et al, 2013).

La principal limitación del CBCT, es que solo está indicado cuando los potenciales beneficios clínicos tienen más importancia que el riesgo de exposición a la radiación ionizante. Numerosas organizaciones internacionales de expertos tanto del ámbito de la

protección radiológica como de la odontología, coinciden en que esta técnica no está justificada en ningún caso para procedimientos de investigación (National Council on Radiation Protection & Measurements, 2003; The American Dental Association 2012). En nuestra serie, los CBCT de los pacientes con SD y de los controles se realizaron en el marco de un estudio sobre inestabilidad atlanto-axial (realizado por otro grupo) y pertenecían al archivo histórico de la Unidad de Radiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela.

En radiografías post-mortem y tomografía computarizada de detección múltiple (MDCT) realizadas con fines forenses, se demostró que la rotación fisiológica de la cabeza puede interpretarse erróneamente como una subluxación rotatoria atlanto-axial (Kowalski et al, 1987; Persson et al, 2013). El carácter retrospectivo del presente trabajo no permite garantizar que la posición del cuello estuviera estandarizada, aunque esta debilidad potencial del estudio se minimizó al aplicar un protocolo de posicionamiento de la cabeza en todos los pacientes. Probablemente, los participantes deberían haber utilizado un collarín cervical mientras se efectuaba el registro radiológico para estandarizar la posición del cuello, como han sugerido algunos autores (Rojas et al, 2009). Los valores normales en la TC difieren significativamente de los de las radiografías (Dziurzynski et al, 2005); en consecuencia, deberían validarse los rangos normales y los valores límites obtenidos sobre imágenes transversales de CBCT.

Las mediciones realizadas en los bloques de dimensiones atlanto-axiales y craneocervicales ya se habían analizado en trabajos previos (Rojas et al, 2009; Kwong et al, 2011; Lee et al, 2013); sin embargo, el bloque de mediciones cefalométricas no se corresponde íntegramente con ninguna cefalometría clásica. Esto es debido a que en las imágenes de CBCT no se recoge el punto nasion, por lo que nuestra línea de referencia en lugar de ser la línea sella-nasion es el plano de McRae.

Con la finalidad de comprobar la reproducibilidad de los resultados, un mes después de haber realizado la primera

determinación se repitieron las mediciones de 10 casos seleccionados al azar, obteniéndose en todas las variables evaluadas un coeficiente de correlación intraclase que osciló entre 0,84 y 0,96.

5.2 RESULTADOS

5.2.1 Descriptivo

5.2.1.1 Dimensiones atlanto-axiales

Conocer la compleja anatomía de la columna cervical y su biomecánica específica, es relevante para estudiar las anomalías que afectan a esta región, así como la planificación operatoria y la colocación de la instrumentación en la unión craneovertebral (Martin et al, 2010). En los últimos 50 años, ha habido enormes progresos en el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones de la columna cervical, favorecidos en buena parte por el desarrollo de nuevas técnicas de imagen que permiten visualizar la patología de esta área anatómica (Timothy et al, 2004). Además de la etiología traumática, las alteraciones de la región cervical superior están ligadas a diferentes anomalías y síndromes craneofaciales (Faruqui et al, 2014), como el labio leporino y el paladar hendido (Hoenig et al, 1992; Rajion et al 2006), el síndrome de Down (Frost et al, 1999), el síndrome de Klippel-Feil (Samartzis et al, 2006), el síndrome de Saethre-Chotzen (Anderson et al, 1997a), la craneosinostosis (Hemmer et al, 1987), el síndrome de Apert (Kreiborg et al, 1992), el síndrome de Crouzon (Anderson et al, 1997b), el síndrome de Pfeiffer's (Anderson et al, 1996) o el síndrome de Morquio (Li et al, 2010).

Las anomalías congénitas que afectan a la articulación atlanto-axial varían en severidad desde las que son asintomáticas a las que pueden potencialmente ocasionar complicaciones graves. Algunas se diagnostican en la infancia, pero no tienen repercusión clínica hasta la edad adulta (Faruqui et al, 2014). Otras alteraciones de la columna cervical forman parte de enfermedades crónicas inflamatorias o degenerativas de las articulaciones como la artritis reumatoide o la

osteoartritis (Renna et al, 2013; Betsch et al, 2015). La importancia de diagnosticar estas anomalías de la articulación atlanto-axial radica en que incluso las formas silentes pueden tener implicaciones, como reflejar la progresión de algunas enfermedades sistémicas (Fujiwara et al, 1998), representar un reto para los endoscopistas y anestesistas _particularmente en el momento de la laringoscopia y la intubación traqueal_ (Norton y Ghanma, 1982; Macarthur y Kleiman, 1993), e incluso limitar la participación de algunos pacientes en determinadas actividades deportivas (Tassone y Duey-Holtz, 2008).

Aplicando Tomografía Computarizada de Detección Múltiple (TCMD), se han propuesto valores en la población general para ser considerados como los límites superiores del rango de la normalidad para la distancia entre el atlas y la apófisis odontoides en el plano sagital, así como para el intervalo atlanto-axial en cortes coronales (Radcliff et al, 2010).

- Distancia atlanto-dens sagital (ADS)

En 1987, Pueschel y Scola (Pueschel y Scola, 1987) observaron que existían diferencias significativas en la distancia ADS y en el ancho del canal espinal entre individuos con SD y niños no sindrómicos. En nuestro trabajo, al comparar el bloque de mediciones atlanto-axiales entre el grupo con SD y el GC, también encontramos diferencias significativas, correspondiendo las dimensiones mayores a los controles no sindrómicos.

En un estudio realizado en individuos con SD, Pueschel y Scola (Pueschel y Scola, 1987) no encontraron diferencias significativas de la dimensión ADS en relación al sexo. Por el contrario, Hinck y Hopkins (Hinck y Hopkins, 1960), en un trabajo realizado en la población general, concluyeron que la distancia ADS era mayor en hombres que en mujeres, lo que podría implicar que los varones tienen un mayor riesgo de sufrir inestabilidad atlanto-axial. En el presente estudio, no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ni en el grupo SD ni en el control.

Algunos autores han señalado que en el SD la edad tiene un efecto significativo sobre la distancia ADS, de tal modo que a medida que aumenta la edad esta dimensión disminuye (Elliot et al, 1988; Jagjivan et al, 1988); esto explicaría por qué el límite superior de la ADS normal es mayor en niños que en adultos. Por el contrario, hay una disminución de la incidencia de inestabilidad atlanto-axial con la edad, a pesar de aplicar diferentes valores umbral para niños y adultos (Elliot et al, 1988; Jagjivan et al, 1988; Semine et al, 1978). Sin embargo, esta observación no fue consistente en estudios longitudinales; Morton et al (Morton et al, 1995) encontraron una reducción general de la ADS en el transcurso de 5 años; Pueschel y Scola no encontraron diferencias en la ADS después de 3-6 años de seguimiento (Pueschel y Scola, 1987); paradójicamente, en un estudio longitudinal que abarcó 13 años, se describió un aumento sustancial de la magnitud ADS con la edad (Burke et al, 1985). En definitiva, parece no estar claro un patrón definido de aumento o disminución de la ADS con la edad en pacientes con SD, si bien en el presente estudio no se detectaron variaciones significativas. En el grupo control, comprobamos que el valor de la distancia ADS disminuía a medida que aumentaba la edad, lo que podría deberse a la degeneración progresiva de las articulaciones y al estrechamiento del espacio articular secundario.

- Distancia atlanto-axial (AA)

Coincidiendo con otros autores (Cremers et al, 1993), en el presente estudio, en líneas generales, en los individuos con SD las dimensiones AA fueron mayores en los varones que en las mujeres. En la literatura se ha sugerido que en la población general no existen diferencias entre ambos sexos al considerar el conjunto de las distancias AA (Radcliff et al, 2010); sin embargo, nosotros detectamos diferencias significativas en 3 de las 6 dimensiones AA evaluadas en el plano frontal, que resultaron mayores en los hombres que en las mujeres.

A diferencia de otros autores que describieron una disminución significativa de la distancia AA al aumentar la edad entre los

individuos con SD _particularmente en los varones_ (Cremers et al, 1993), en nuestra serie la edad no condicionó los valores de las mediciones AA. En el grupo control, coincidiendo con Rojas et al (Rojas et al, 2009), se demostró que a medida que aumentaba la edad disminuía el valor de algunas distancias AA. La medición a nivel del punto intermedio (AA2) es la mayor de las dimensiones AA analizadas debido a la forma cóncava de las facetas, por lo que se ha sugerido que esta es la medición más reproducible (Rojas et al, 2009), pero otros autores consideran que la localización más consistente es la medición del AA distal (AA3) (Radcliff et al, 2010).

- Distancia atlanto-dens lateral (ADL)

Probablemente la medida ADL en sí misma no expresa ningún tipo de patología clínica (Wolansky et al, 1999), aunque en niños se ha sugerido que una asimetría leve incluso relativamente asintomática, puede ser sugestiva de fijación rotatoria atlanto-axial, lo que obliga a realizar exámenes de TC dinámicos (Borders et al, 2011). Se ha sugerido que la asimetría de la dimensión ADL no es inusual, con una diferencia media a nivel del tercio medio de la apófisis odontoides de aproximadamente 1 mm y una asimetría ≤ 3 mm en el 95% de los individuos (Wolansky et al, 1999). En la presente serie, no encontramos una asimetría significativa derecha-izquierda en las medidas ADL de individuos con SD, confirmando que la columna cervical superior mantiene una simetría izquierda-derecha estable, como ya se ha demostrado en la población general (Radcliff et al, 2010).

En nuestro estudio, al analizar la distancia ADL en los individuos con SD, esta resultó mayor que en el grupo control, era mayor en los varones que en las mujeres, y la ADL.I disminuía a medida que aumentaba la edad. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia para poder contrastar estos hallazgos.

En la población general, algunos autores sugirieron que la distancia ADL era mayor en varones que en mujeres (Rojas et al, 2009). Sin embargo, coincidiendo con Radcliff et al (Radcliff et al,

2010), nosotros no encontramos diferencias significativas entre ambos sexos.

Las dimensiones ADL en el grupo control no se modificaron sustancialmente con la edad, en contra de la propuesta de otros autores como Rojas et al (Rojas et al 2009), que sostienen que hay una reducción bilateral de la distancia ADL a medida que aumenta la edad..

5.2.1.2 Dimensiones craneovertebrales

En determinados síndromes como el SD, la malformación de Chiari tipo I, la acondroplasia y la osteogénesis imperfecta, no es infrecuente la aparición de patología basilar (Luyendijk et al, 1978; Menezes, 1997; Kovero et al, 2006; Smoker y Khanna, 2008; Tubbs, 2009), como una anomalía ósea congénita, como una característica del desarrollo, o bien de forma adquirida en aquellos desórdenes caracterizados por una calidad de hueso comprometida (Menezes, 1997). La patología basilar es la que se desarrolla en la unión craneocervical cuando las porciones óseas de la unión se dislocan en la fosa craneal posterior, produciéndose una compresión de la columna cervical que puede ocasionar una alteración en la circulación del líquido cefalorraquídeo, un compromiso vascular, síntomas neurológicos _como anomalías sensoriales, mielopatía motora o paresia_ y eventualmente la muerte (Pearce, 2007; Menezes, 2008a; Smoker y Khanna, 2008). La invaginación basilar, la impresión basilar y la platibasia, son distintas expresiones clínicas de patología basilar (Kovero et al, 2006; Smoker y Khanna, 2008).

El rango de edad más común para la aparición de anomalías en la base del cráneo es entre los 11 y los 15 años (Menezes, 2008b), aunque se han diagnosticado estas alteraciones craneales en pacientes más jóvenes (Rush et al, 1989; Kovero et al, 2006; Ghosh et al, 2011).

En individuos susceptibles para el desarrollo de anomalías basilares, se debe analizar la unión craneocervical en esta etapa crítica mediante radiografías laterales de cráneo convencionales, e imágenes

de TC o de RMN (Smoker y Khanna, 2008). Existe una variedad importante de líneas que han sido utilizadas para establecer el diagnóstico de patología basilar, como las de McGregor, McRae, Chamberlain, Wackenheim, Fischgold-Metzger, el índice de Ranawat, la estación de Clark o la medición de Redlund-Johnell (Cornejo et al, 2009).

Según algunos autores, la dificultad para identificar los puntos de referencia anatómicos para el análisis de anomalías basilares es similar en las radiografías laterales del cráneo y en la TC o en la RM sagital media, y por lo tanto consideran que el valor de los hallazgos con respecto a las relaciones anatómicas en la unión craneovertebral no depende de la modalidad de imagen (Ríos-Rodenas et al, 2015). Sin embargo, Kwong et al (Kwong et al, 2011) encontraron diferencias significativas entre los valores de la TC y las mediciones radiográficas para las líneas Wackenheim, Chamberlain y McGregor; según estos autores, la línea de McRae es la más fácil de trazar y en consecuencia consideran que la medida de McRae debería ser utilizada de forma preferente para valorar la patología basilar. En caso de que la punta de la apófisis odontoides esté erosionada, como ocurre con relativa frecuencia en la artritis reumatoide, propusieron como alternativa el método de Redlund-Johnell y el de Ranawat modificado (Kwong et al, 2011). Lee et al (Lee et al, 2013) coincidieron en que los métodos más fiables eran el Redlund-Johnell y el Ranawat modificado, y señalaron que las mediciones basadas en la localización de la punta de la apófisis odontoides no eran fiables.

Para poder establecer un diagnóstico de patología basilar, los datos obtenidos en un determinado individuo tienen que desviarse significativamente (+2,5 DE) del promedio de las dimensiones consideradas normales para cada grupo de edad en controles sanos (Arponen et al, 2010), aunque este criterio puede diferir para otros autores (Smoker et al, 1986; Sawin y Menezes, 1997).

En el pasado, generalmente se consideraba una anomalía que la punta de la apófisis odontoides sobresaliera más de 5 mm por encima de la línea de Chamberlain o 7 mm por encima de la línea de

McGregor (Smoker et al, 1986). Sin embargo, Sawin y Menezes (Sawin y Menezes, 1997) sugirieron criterios diagnósticos menos estrictos, considerando fuera de la normalidad que la apófisis odontoides se proyectara por encima de la línea de McRae, o sobresaliera 2,5 mm por encima de la línea de Chamberlain o más de 4,5 mm por encima de la de McGregor.

En el presente estudio, en los individuos con SD la longitud del proceso odontoideo resultó mayor que en el grupo control; además, era mayor en los varones que en las mujeres, y no se alteraba sustancialmente con la edad. En general, las demás dimensiones craneovertebrales evaluadas no estaban condicionadas ni por el sexo ni por la edad. En la bibliografía disponible no hemos encontrado ningún trabajo en el que se hayan analizado estas dimensiones craneovertebrales en pacientes con SD.

En el grupo control, la longitud de la apófisis odontoides y el índice de Ranawat modificado, fueron las únicas dimensiones craneovertebrales que tenían mayor tamaño en los varones que en las mujeres; ninguna de las mediciones analizadas resultó condicionada por la edad. Arponen et al (Arponen et al, 2010) analizaron los cambios longitudinales en las dimensiones verticales de la unión craneovertebral y en la flexión de la base craneal anterior en individuos en período de crecimiento, y encontraron que las medidas de la base del cráneo diferían significativamente entre niños de 5-6 años y los grupos de mayor edad. Previamente, Rocabado y Tapia (Rocabado y Tapia, 1987) ya habían descrito una relación proporcional directa entre la edad y el crecimiento de la apófisis odontoides, hasta que los niveles de crecimiento se estabilizaban después de los 12 años. En este sentido, Cheung *et al* (Cheung *et al*, 2011), al analizar la anatomía de la base del cráneo en individuos sanos, también encontraron diferencias estadísticas significativas por grupos de edad en las mediciones de McRae, Chamberlain y McGregor, aunque por encima de los 9 años de edad estas mediciones se mantenían constantes. En consecuencia, nuestros hallazgos podrían estar condicionados por la edad de los participantes en el estudio.

5.2.1.3 Dimensiones cefalométricas

En numerosos estudios se ha confirmado que la prevalencia de determinadas maloclusiones como relaciones molares de Clase III, mordidas abiertas y mordidas cruzadas, es mayor en personas con SD que en individuos con otros tipos de discapacidad intelectual y que en la población general (Cohen et al, 1970; Jensen y Cleall, 1973; Vigild, 1985; Alió et al, 1992).

Desde 1932, cuando Broadbent aplicó las técnicas de telerradiografía a la ortodoncia, el análisis cefalométrico se ha convertido en la principal herramienta para diagnosticar maloclusiones, y en un método preciso para estudiar y evaluar los cambios que se producen en las diferentes estructuras craneofaciales debido al crecimiento y/o al tratamiento ortodóncico/ortopédico (Broadbent, 1931). En el presente estudio, hemos encontrado diferencias significativas en las mediciones cefalométricas entre individuos con SD y controles, confirmando los hallazgos de numerosos trabajos publicados previamente, como una disminución del área sagital del cráneo (Muir, 1903) o anomalías en las áreas facial media, endocraneal y mandibular (Fink et al, 1975).

Se ha demostrado que la base craneal en el SD tiene un tamaño reducido con respecto a la población general (Alonso-Tosso et al, 1985; Fisher-Brandies, 1986 y 1988; Suárez-Quintanilla et al, 2002; Suri et al, 2010; Vicente et al, 2020), pero por el contrario se observa un aumento del ángulo de la base craneal como expresión de su aplanamiento (Alonso-Tosso et al, 1985; Fischer-Brandies, 1988; Suri et al, 2010; Vicente et al, 2020).

Algunos autores han sugerido que las dimensiones lineales de la base craneal son menores en las mujeres que en los varones (Alonso-Tosso et al, 1985; Alió et al, 2008). En cuanto a las dimensiones angulares de la base craneal, en algunos trabajos se ha señalado que su tamaño es mayor en los varones (Alonso-Tosso et al, 1985), en otros que es mayor en las mujeres (Fischer-Brandies, 1988) y en un tercer

grupo no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos (Alió et al, 2008).

La base del cráneo, que es hipoplásica al nacer, tiene un patrón de crecimiento similar a la población general (Fisher-Brandies, 1986). Almeida et al (Almeida et al, 2017) demostraron que el ángulo de la base craneal no variaba sustancialmente entre los 5 y los 15 años, y Alió et al (Alió et al, 2008) obtuvieron resultados similares en un grupo de pacientes con SD de 8-18 años. En consonancia con estos resultados, en el presente trabajo no encontramos relaciones entre la edad y las variables cefalométricas de la base craneal, ni en los pacientes con SD ni en el grupo control.

En el SD se ha observado una reducción significativa de la altura facial anterior (Allareddy et al, 2016; Suri et al, 2010) y posterior (Suri et al, 2010), en relación a los individuos no sindrómicos. El maxilar superior también es de tamaño reducido entre los pacientes con SD, aunque su patrón de crecimiento y la relación con la base del cráneo son similares a la población general (Fisher Brandies et al, 1986 y 1988; Alió et al, 2011; Suri et al, 2010; Silva y Valladares-Neto, 2013).

En el maxilar superior de individuos con SD se ha descrito cierto dimorfismo sexual, con valores mayores entre los varones, aunque similares a los observados en la población general (Alió et al, 2011). En este sentido, en el presente trabajo, la distancia del punto A a la perpendicular de McRae en pacientes con SD también fue mayor en los varones.

En cuanto a la edad, si bien a los 6-9 meses el maxilar ya es más pequeño en las tres dimensiones en los niños con SD que en los no sindrómicos (Klingel et al, 2017), Alió et al (Alió et al, 2011) demostraron que este crece en la misma proporción entre los 8 y los 18 años en los casos de SD que en los sujetos sanos.

Tradicionalmente, se ha aceptado que el paladar en el SD es más estrecho y más corto en sentido anteroposterior que en la población

general (Shapiro et al, 1967). Sin embargo, Abeleira et al (Abeleira et al, 2015) señalaron que las medidas anteroposteriores y la altura de la bóveda palatina eran similares en ambos grupos.

Se ha sugerido que en la población general, al analizar algunas de las dimensiones del paladar duro en el plano sagital existe un cierto dimorfismo sexual _con valores mayores entre los varones_, mientras que este hallazgo no se ha confirmado en el SD (Abeleira et al, 2015). Alió et al (Alió et al, 2011) encontraron que la longitud del plano palatino (ENA-ENP) era significativamente mayor en los varones, tanto en el SD como en el grupo control; nosotros tampoco observamos dimorfismo sexual en el SD y obtuvimos este mismo resultado solo en los controles no sindrómicos.

En los pacientes con SD el cuerpo y la rama mandibulares son de tamaño reducido con respecto a la población general, y además la sínfisis es relativamente más pequeña y está proinclinada (Suri et al, 2010).

Huggare y Houghton (Huggare y Houghton, 1996), al analizar material esquelético prehistórico de pueblos polinesios y tailandés, hallaron un fuerte dimorfismo sexual en el tamaño de la longitud mandibular y la altura de la rama. Nosotros también encontramos un mayor tamaño de la longitud del cuerpo y la rama mandibulares en varones tanto en las personas con SD como en el grupo control; además, en el SD la distancia del punto B a la perpendicular McRae también resultó mayor en los varones.

Según Allareddy et al (Allareddy et al, 2016), los ángulos goniales y los ángulos del plano mandibular aumentan con la edad. Sin embargo, en el presente estudio no encontramos un efecto significativo de la edad en ninguna de las variables mandibulares analizadas.

5.2.2 Relación por pares de bloques

5.2.2.1 Dimensiones atlanto-axiales vs. dimensiones craneovertebrales

El análisis de la relación entre las dimensiones atlanto-axiales y las craneovertebrales, se fundamenta en la ontogénesis íntima del atlas y la base del cráneo, y en la relación funcional que existe entre ambas estructuras.

Huggare y Houghton (Huggare y Houghton, 1996), encontraron una asociación significativa entre la angulación de la base del cráneo y la altura de los arcos anterior y posterior del atlas, de tal manera que cuanto más altos son los arcos, mayor es la flexión del cráneo; sin embargo, no detectaron ninguna correlación entre la anatomía del axis y la angulación de la base craneal.

Grave et al (Grave et al, 1999), al realizar un estudio en el que compararon las dimensiones cérvico-vertebrales de un grupo de aborígenes australianos adultos con un grupo control constituido por estudiantes de odontología caucásicos, también describieron una asociación entre las dimensiones de las vértebras cervicales y la base craneal posterior; estos autores señalaron que la altura del arco posterior de atlas se correlacionaba significativamente con la longitud de la base craneal posterior en ambos grupos.

También se ha notificado que existe una asociación significativa entre la posición de la cabeza y la altura del arco posterior del atlas (Kylämarkula y Huggare, 1985). Según Huggare (Huggare, 1991), la cabeza está más extendida en las personas con el arco dorsal bajo y particularmente entre las mujeres, lo que provoca una proinclinación de la columna cervical. En este sentido, Hellsing et al (Hellsing et al, 1987) ya habían observado que la extensión de la cabeza estaba relacionada con el aumento de la lordosis cervical, generándose una curvatura compensatoria de la columna y alterando en consecuencia el centro de gravedad del complejo craneofacial.

Algunas anomalías en las vértebras cervicales, como las fusiones o las deficiencias del arco posterior, se han relacionado de forma estadísticamente significativa con ángulos de base craneal más grandes (Sonnesen y Kjaer, 2008 a y b).

En el grupo control del presente estudio, también encontramos una relación estadísticamente significativa entre los bloques de mediciones atlanto-axiales y craneocervicales. Sin embargo, no ocurre lo mismo en los individuos con SD, aunque no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que confirme o contradiga nuestros resultados.

5.2.2.2 Dimensiones atlanto-axiales vs. dimensiones cefalométricas

Algunos investigadores han sugerido que existe una asociación entre la morfología de la primera y segunda vértebras, y las estructuras craneofaciales (Sandikçioğlu et al, 1994; Huggare y Houghton, 1996; Arntsen y Sonnesen, 2011). En este sentido, algunas alteraciones morfológicas de la columna cervical se han asociado con hipoplasia condilar (Sonnesen et al, 2007) y, por el contrario, una fractura del cóndilo mandibular puede ocasionar anomalías estructurales de la unión atlanto-axial (Cutilli y Corbacelli, 2009).

Huggare y Houghton (Huggare y Houghton, 1996) encontraron que la altura del arco posterior del atlas se asociaba significativamente con la longitud mandibular, la altura de la rama y el ángulo goníaco. Generalmente, un arco alto se corresponde con una mandíbula larga, alta y cuadrada, mientras que un arco bajo suele coincidir con una mandíbula corta y baja, caracterizada por un ángulo mandibular obtuso; por otra parte, la altura anterior del axis se correlacionó positivamente con la longitud mandibular y la altura de la rama, pero negativamente con el ángulo goníaco. En este sentido, Grave et al (Grave et al, 1999) también indicaron que existía una asociación entre las dimensiones de la longitud mandibular y la altura del arco posterior de las dos primeras vértebras.

Sandikçioğlu et al (Sandikçioğlu et al 1994), confirmaron que las dimensiones del atlas reflejaban cierta asociación entre la posición craneocervical y la morfología craneofacial; encontraron correlaciones negativas entre la altura del arco posterior del atlas y la inclinación de la mandíbula y el maxilar hacia la base craneal anterior; también observaron correlaciones positivas *_aunque discretas_* entre la altura del arco anterior y las dimensiones faciales verticales, que reflejaban la coordinación del crecimiento vertical de la cara y la columna cervical.

Otros autores han señalado que las características morfológicas de la primera vértebra cervical *_particularmente la altura de su arco posterior_* se relaciona con la dirección del crecimiento mandibular (Huggare, 1989; Huggare and Cooke, 1994); en este sentido, se ha descrito una correlación significativa entre el crecimiento horizontal de la mandíbula y la altura del arco posterior del atlas (Huggare, 1989).

Un hallazgo relevante es la relación que se ha descrito entre los diferentes patrones de crecimiento esquelético y la morfología cérvico-vertebral. Se han observado anomalías de las vertebrales cervicales en pacientes con diferentes tipos de maloclusiones esqueléticas, como Clase II de Angle (Sonnesen y Kjaer, 2008a; Arntsen y Sonnesen, 2011), Clase III de Angle (Sonnesen and Kjaer, 2007a, Meibodi et al, 2011), mordida abierta (Kim et al, 2014) o sobremordida (Sonnesen and Kjaer, 2007b),

En individuos con Clase II, la longitud del lumen de C1 y los espacios intervertebrales de C2 y C3 son mayores que en los de Clases I y III. Por el contrario, la profundidad inferior de C2 y C4 y la altura del cuerpo de C4 son menores en la Clase II que en los otros grupos (Baydaş, 2004). Para Watanabe et al (Watanabe et al, 2010), la altura del arco dorsal del atlas es más corto en los pacientes con Clase II que en los de Clase III. Nambiar et al (Nambiar et al, 2014) señalaron que la altura de la apófisis odontoides del axis y la de la quinta vértebra, guardaban relación con la altura facial y la longitud mandibular en

pacientes con Clase II, y con el tamaño y la longitud maxilar y mandibular en individuos con Clase I de Angle.

Sonnesen et al (Sonnesen y Kjaer 2007 a y b; Sonnesen et al, 2007; Sonnesen et al 2008 a y b) analizaron la relación de las maloclusiones esqueléticas con las alteraciones estructurales de las vértebras superiores (occipitalización, fusión, fusión en bloque y deficiencia del arco posterior). Su conclusión fue que las desviaciones morfológicas de las vértebras cervicales superiores estaban asociadas no solo con las malformaciones de los maxilares sino también con la morfología craneofacial y la oclusión.

La postura cervical también se ha relacionado con la morfología facial, de forma que los sujetos dolicocefalos con cara larga tienen una columna cervical recta, larga e inclinada hacia delante (Opdebeeck y Bell, 1978; Showfety et al, 1987), mientras que los braquicefalos generalmente tienen una lordosis aumentada (Bench, 1963). También se ha descrito una asociación entre la postura cervical y la longitud mandibular; cuanto más larga es la mandíbula, según Özbek y Köklü (Özbek y Köklü, 1993) más inclinada está la columna cervical hacia la horizontal verdadera, mientras que según Festa et al (Festa et al, 2003) menor es el ángulo de lordosis cervical; este ángulo también se ha relacionado con la divergencia mandibular en niños y adolescentes, ya que a medida que disminuye, aumentan la inclinación de la mandíbula y la altura facial anterior (Hellsing et al, 1987).

Varios autores encontraron una asociación significativa entre la maloclusión de Clase II de Angle y un aumento de la lordosis de la columna cervical (Gresham y Smithells, 1954; Balters, 1964; Mertensmeier y Diedrich, 1992; Huggare, 1998; D'Attilio et al. 2005; Qadir, 2017,), mientras que en los sujetos con Clase III parece existir una rectificación de la columna (D'Attilio et al. 2005; Qadir, 2017).

Excepcionalmente, algunos detractores han señalado que la prevalencia de anomalías del atlas y de fusiones vertebrales es mucho menor de lo que tradicionalmente se ha señalado en la literatura (Koletsis y Halazonetis, 2010; Bebnowski et al, 2012). Otros, también

han puesto en tela de juicio la existencia de una relación entre las desviaciones morfológicas de la columna cervical y determinadas maloclusiones esqueléticas (Kim et al, 2014). Los principales argumentos para justificar estos hallazgos son los falsos positivos derivados de la evaluación de una única radiografía, recomendando el análisis de una superposición de imágenes durante el período de crecimiento o el empleo de otras técnicas de imagen como el CBCT (Koletsis y Halazonetis, 2010).

Coincidiendo con la mayoría de los trabajos publicados previamente, en nuestro grupo control también encontramos una asociación significativa entre las dimensiones atlanto-axiales y las cefalométricas. Esta relación no se confirmó en los individuos con SD, ni hemos encontrado en la literatura ningún otro trabajo en el que se halla analizado en este colectivo.

5.2.2.3 Dimensiones craneovertebrales vs. dimensiones cefalométricas

La relación existente entre el tamaño y la morfología de la base craneal y el desarrollo del complejo maxilofacial está ampliamente aceptada. Cuando la morfogénesis y el posicionamiento de estas estructuras no se llevan a cabo correctamente, pueden ocasionar condiciones adversas que provocarán un desequilibrio funcional y estético, incluidas adaptaciones posturales, musculares y funcionales que se manifiestan como signos de maloclusión (Proff et al, 2008).

La posición y la estructura del maxilar se pueden predecir a partir de la morfología de la base craneal anterior; se ha encontrado incluso una correlación positiva entre la base craneal anterior y la longitud del maxilar (Festa, 2003). Cuando la base craneal anterior se alarga, el tercio medio de la cara se desplaza hacia delante, mientras que la configuración de la base craneal posterior se relaciona con la mandíbula a través de la articulación temporomandibular (Bacon et al, 1992; Kasai et al, 1995; Ikumasa, 2003).

En varios trabajos en los que se analizó la relación entre las características de la base craneal y las maloclusiones anteroposteriores, se concluyó que las dimensiones de la base craneal eran menores en los individuos de Clase III que en los de Clase II, tanto en términos lineales (Hopkin et al, 1968; Kerr y Ford, 1991; Dibbets, 1996; Mouakeh, 2001; Chang et al 2005; Sundaeswaran y Thirumoorthy, 2012; Thiesen et al, 2013; Chin et al, 2014) como angulares (Hopkin et al, 1968; Kerr y Ford, 1991; Rak et al, 1997; Singh et al, 1999; Mouakeh, 2001; Chang et al, 2005; Alves et al, 2008; Sanggarnjanavanich et al, 2014)

Como el complejo nasomaxilar está conectado a la región de la base craneal anterior, el crecimiento de la sincondrosis esfenoccipital podría influir en la profundidad del tercio superior de la cara (Duval y Tweedie, 2000). La base craneal anterior también proporciona un patrón que condiciona la longitud horizontal del tercio medio facial (Dibbets, 1996). Por lo tanto, un acortamiento de la base craneal anterior podría explicar parcialmente el perfil maxilar retráctil y cóncavo típico de una maloclusión de Clase III (Singh et al, 1999; Mouakeh, 2001; Andria et al, 2004). Por el contrario, una base craneal anterior mayor, podría ser responsable del perfil maxilar convexo y prognático propio de una maloclusión de Clase II división 1 (Rothstein y Yoon- Tarlie, 2000; Hassan, 2011). Sin embargo, Proff et al (Proff et al, 2008) encontraron un acortamiento mínimo y no significativo de la base craneal anterior en pacientes con Clase III, sugiriendo que la base craneal posterior juega un papel más importante en la morfogénesis de este tipo de maloclusión en virtud de su proximidad al complejo mandibular. Otros autores también describieron hallazgos contradictorios, postulando que la longitud de la base craneal anterior no desempeña un papel importante en la patogénesis de la maloclusión de Clase III (Anderson, 1983; Kerr y Adams, 1988).

Andria et al (Andria et al, 2004) sugirieron que la longitud de la base craneal posterior mantenía una correlación inversa estadísticamente significativa con la posición mandibular. Sin embargo, en un metaanálisis publicado posteriormente por Gong et al

(Gong et al 2016), no se pudo confirmar en base a la evidencia científica disponible, la relación entre la longitud de la base craneal posterior y las maloclusiones anteroposteriores.

Rothstein y Yoon-Tarlie (Rothstein y Yoon-Tarlie; 2000) declararon que el aumento del ángulo de la base craneal no contribuía a una posición mandibular retruída; además, se anunció que en la maloclusión de Clase II la posición esquelética de la mandíbula era normal, excepto el mentón que se retruía ligeramente a partir de los 5 años de edad (Varrela, 1998). Posteriormente, por el contrario, se indicó que en los individuos de Clase II un ángulo de la base craneal más obtuso parece indicar que la mandíbula mantiene una posición más posterior con respecto al cráneo y que la flexión abierta de la base craneal es mayor que en otras Clases de Angle (Sayin y Turkkahraman, 2005; Alves et al, 2008).

La disminución del ángulo de la base craneal puede justificarse por un desplazamiento anterior del punto Ar, que se ha relacionado con el prognatismo mandibular (Rak et al, 1997; Chang et al, 2005; Alves et al, 2008; Proff; et al, 2008). En pacientes con Clase III la fosa glenoidea está mesializada (Innocenti et al, 2009) y el cóndilo adopta una posición relativamente protrusiva (Seren et al, 1994), lo que sugiere que el punto Ar, ubicado en la unión del borde posterior de los cóndilos y el hueso temporal, se desplaza hacia delante.

Por el contrario, en otros estudios no se ha podido demostrar la influencia de la base craneal en las discrepancias maxilares (Hildwein et al, 1986; Kasai et al, 1995; Varrela, 1998; Wilhelm et al, 2001; Dhopatkar et al, 2002; Polat y Kaya, 2007, Hassan, 2011; Agarwal, 2013).

Numerosos autores sostienen que la oclusión dental, las relaciones sagitales y el patrón craneofacial influyen en la posición de la cabeza (Pérez y Páez, 1997; Solow y Sonnesen, 1998; D'Attilio et al, 2005; Tecco y Festa, 2007a; AlKofide y AlNamankani, 2007; Mussolino et al, 2008; Aldana et al, 2011; Rosa y Moraes, 2012). En una revisión sistemática publicada en 2014 se encontró una asociación

significativa entre la posición de la cabeza, la postura cervical y la morfología craneofacial; sin embargo, dicha asociación debe interpretarse con cautela porque los coeficientes de correlación fueron bajos o en el mejor de los casos moderados (Gomes et al, 2014). Los sujetos con la cabeza extendida tienen una mayor altura facial anterior, dimensiones sagitales de los maxilares reducidas, retrognatismo maxilar y mandibular, una mayor inclinación del plano mandibular, mayor amplitud del ángulo de la base craneal y menor espacio nasofaríngeo; por el contrario, los sujetos con la cabeza flexionada exhiben las particularidades opuestas (Solow y Tallgren, 1976).

Los ángulos craneocervicales más pequeños se asocian con un patrón de crecimiento facial horizontal caracterizado por un desplazamiento posterior limitado de la articulación temporomandibular, un mayor crecimiento longitudinal del maxilar, un aumento del prognatismo facial y una rotación posteroanterior de la mandíbula mayor de lo habitual; los sujetos con ángulos craneocervicales más grandes tienen un desarrollo facial vertical y las peculiaridades antagónicas (Solow y Siersbaek-Nielsen, 1992).

La asociación entre la postura de la cabeza y el desarrollo de las maloclusiones fue descrita hace casi un siglo, cuando Schwartz et al (Schwartz et al, 1926) observaron que los niños con obstrucción de las vías respiratorias altas dormían con la cabeza extremadamente extendida, lo que podría justificar el desarrollo de una Clase II de Angle. Posteriormente, numerosos autores han relacionado esta maloclusión con ángulos craneocervicales más amplios y la hiperextensión de la cabeza (Bjork, 1951; Marcotte, 1981; D'Attilio et al, 2005; Arntsen y Sonnesen, 2011; Liu et al, 2016).

En contraposición, Huggare y Harkness (Huggare y Harkness, 1993) realizaron un estudio de la postura de la cabeza en niños, concluyendo que la Clase II se asociaban con una postura de cabeza flexionada y una curva hacia atrás de la columna vertebral. En esa misma línea, Solow y Sonnesen (Solow y Sonnesen, 1998) también encontraron ángulos craneocervicales de menor tamaño y ángulos

cérvico-horizontales mayores entre individuos con Clase II que en el resto de las maloclusiones.

En individuos con Clase III se han descrito ángulos craneocervicales más pequeños y la cabeza mantiene una posición más flexionada (Bjork, 1951; Marcotte, 1981; Hedayati et al, 2013; Liu et al, 2016).

5.3 INTEGRACIÓN MORFOLÓGICA Y ESTABILIDAD DEL DESARROLLO

Durante la ontogenia, los rasgos fenotípicos se originan como resultado de la acción de diferentes procesos del desarrollo influenciados por factores genéticos, epigenéticos y ambientales (Atchley y Hall, 1991; Wagner y Altenberg, 1996; Hallgrímsson y Lieberman, 2008).

La variabilidad fenotípica o polifenismo, es el potencial de un organismo para expresar diferentes fenotipos debidos a factores ambientales pero no a diferencias genotípicas. Las diversas fuentes de variación, como pueden ser las mutaciones genéticas, los efectos ambientales y los errores del desarrollo, interactúan con múltiples sistemas regulatorios (Debat y David, 2001). De todos los fenotipos posibles en términos de variabilidad, solo un conjunto de ellos es finalmente observado en la naturaleza. De tal manera que variación y variabilidad son términos distintos: la variación puede ser observada y documentada, mientras que la variabilidad no puede cuantificarse de forma directa (Willmore et al, 2007).

La variabilidad fenotípica puede estructurarse en función de tres componentes interrelacionados: la estabilidad del desarrollo, la integración morfológica y la canalización (Hallgrímsson et al, 2002); cada uno de ellos se considera una propiedad del organismo que contribuye a limitar y/o a direccionar la variación. La estabilidad del desarrollo se refiere a las limitaciones de la variación dentro de un mismo individuo; la integración morfológica determina la correlación

entre los rasgos; la canalización es la supresión de la variación fenotípica entre individuos (Willmore et al, 2006; Young, 2006).

La estabilidad es una propiedad del desarrollo que tiene la capacidad de limitar la variación fenotípica ante perturbaciones aleatorias (“ruido del desarrollo”) que ocurren en el curso de la ontogenia de los individuos, de tal manera que se produce un fenotipo determinado bajo condiciones genéticas y ambientales específicas (Polak, 2003; Willmore et al, 2005). Las mitades izquierda y derecha de un organismo simétrico, habitualmente experimentan las mismas influencias ambientales y genómicas durante el desarrollo. En consecuencia, se espera que los rasgos bilaterales de un organismo se desarrollen como réplicas del lado opuesto. Cuando el estrés genético o ambiental aumenta el ruido del desarrollo, se producen desviaciones menores de un programa de desarrollo ideal de simetría bilateral perfecta y aparece la inestabilidad del desarrollo (Hallgrímsson et al, 2002). En definitiva, esta inestabilidad del desarrollo se produce cuando los mecanismos regulatorios no consiguen amortiguar la variación estocástica en los procesos a nivel molecular y celular, y se podría definir como la tendencia de un organismo a producir un cambio morfológico en respuesta a las perturbaciones del desarrollo (Richtsmeier et al, 2005). Históricamente se ha evaluado mediante un análisis de asimetría fluctuante, definida como una medida de las diferencias métricas entre los lado izquierdo y derecho de los organismos desarrollables (Palmer y Strobeck, 1986, 1992, 2003; Palmer, 1994; Dongen, 2006).

La integración morfológica se refiere a la tendencia de diferentes rasgos a mostrar variaciones correlacionadas, porque se desarrollan en respuesta a procesos de desarrollo compartidos o funcionan en concierto con otras estructuras compartidas (Olson y Miller, 1958; González-José et al, 2004; Willmore et al, 2007). Este concepto fue introducido por Olson y Miller (Olson y Miller, 1958), quienes argumentaron que aquellos rasgos que comparten aspectos del desarrollo (precursores tisulares, cronología de desarrollo, proximidad topológica en el embrión, etc.) o demandas funcionales similares

(masticación, visión, locomoción, etc.) evolucionarán como unidades integradas.

La integración morfológica está intrínsecamente conectada con la modularidad (Klingenberg, 2008). Ambos conceptos se refieren al grado de covariación entre los componentes de una unidad; la modularidad se refiere a la relativa independencia de ciertas estructuras, mientras que la integración morfológica concierne a la covariación que comparten estas unidades (Klingenberg, 2009). La modularidad es un importante principio de carácter organizativo en los sistemas biológicos, que describe las diferencias en el grado de integración de rasgos entre y dentro de conjuntos y subconjuntos de estructuras, y que se manifiesta a nivel morfológico (Klingenberg, 2009). Un módulo es una unidad cuyas partes están estrechamente integradas porque hay muchas y muy estrechas interacciones entre ellas; sin embargo, las relaciones entre los módulos son escasas y/o débiles, lo que los convierte en unidades relativamente independientes (Klingenberg, 2009). La disociación de partes en los módulos incrementaría la probabilidad de que determinados cambios favorables en una parte tengan un efecto pequeño o nulo en otra, aumentando las posibilidades de que esos cambios perduren en la población (Willmore et al, 2007). La modularidad morfológica, por lo tanto, significa que la integración en una estructura está compartimentada, con una fuerte integración dentro del módulo y una débil integración entre módulos (Klingenberg, 2009).

5.4 INTEGRACIÓN Y ESTABILIDAD EN EL COMPLEJO CRANEOFACIAL

El cráneo presenta una organización modular, integrada por unidades funcionales distintas y parcialmente independientes, que interactúan sustancialmente durante la ontogenia, en consonancia con los principios de la integración morfológica (Moss y Young, 1960; Enlow y Hans, 1996; Sperber, 2001; Hallgrimsson et al, 2007; Jiménez et al, 2012).

En 1960, Moss y Young (Moss y Young, 1960) formularon el paradigma funcional que otorga las bases para comprender cuáles son los procesos que producen determinados patrones de covariación. Según estos autores, el cráneo está formando por componentes funcionales integrados en una “matriz funcional” que incluye todos los tejidos blandos, cavidades y órganos implicados en el desempeño de una función, y por una “unidad esquelética” que comprende los tejidos óseos, tendones y ligamentos que dan soporte biomecánico a la matriz. Según la hipótesis de la matriz funcional, el crecimiento de la unidad esquelética no está condicionado por factores genéticos propios del hueso, sino que resulta de la influencia epigenética que ejerce la matriz sobre el esqueleto.

La interrelación de estas unidades, sus límites y modificaciones pueden ser inducidas por factores intrínsecos o extrínsecos (Enlow y Hans, 1996; Lieberman, 2008). El desarrollo del cráneo, el cerebro, las meninges y los órganos sensoriales están íntimamente relacionados y las variaciones de una de estas unidades afectará a las demás (Richtsmeier et al, 2006). El grado de variación puede ser difícil de establecer, ya que obedece a la acción simultánea de diversos factores y covarían diferentes estructuras a la vez (Lieberman, 2008).

Tradicionalmente, se ha dividido al cráneo en dos grandes módulos, el viscerocráneo y el neurocráneo. A pesar de que estas porciones craneales muestran orígenes embrionarios diferenciales, exhiben una gran integración (Püschel, 2014), y se ha sugerido que la cara, la base del cráneo y el neurocráneo no se comportan como módulos independientes en términos de variación fenotípica, lo que viene a subrayar la profunda integración de todo el conjunto (Martínez-Abadías et al, 2012).

Los cráneos deformados artificialmente y los afectados por alteraciones del crecimiento muestran ciertas similitudes (Sgouros et al, 1999; Kreiborg, 2000; Langford et al, 2003), por lo que se han considerado un interesante escenario natural para estudiar la integración de las diferentes unidades craneales y la influencia de los factores ambientales en el crecimiento craneofacial (Pruzansky, 1982;

Antón, 1989; Cheverud et al, 1992). En este sentido, al analizar los patrones de integración morfológica y la globularidad neurocraneal en cráneos sometidos a una deformación artificial, se demostró que se conservaban algunos aspectos de la integración morfológica y que había una respuesta generalizada de la globularidad neurocraneal; en otras palabras, los cambios inducidos en la bóveda generan una respuesta global, lo que indica que las desviaciones de los patrones normales de globularidad neurocraneal están restringidos genéticamente (Martínez-Abadías et al, 2009). La acción del aparato deformador es una acción global que no se limita a una sola unidad craneal funcional, ya que es una estructura altamente integrada que responde a la deformación como un sistema modular (McNeill y Newton, 1965; Antón, 1989; Cheverud et al, 1992; Cheverud y Midkiff, 1992; Ferros et al, 2015). Se ha señalado que no solo existe una integración entre estructuras vecinas dentro de la misma unidad funcional, sino también entre estructuras más distantes que no comparten características funcionales (Ferros et al, 2015).

Se ha sugerido que los patrones de covariación observados en el fenotipo adulto emergen de diferentes procesos de generación de varianza, que gradualmente se superponen, agregan o integran secuencialmente durante la ontogenia del individuo (Hallgrímsson et al, 2007). Hallgrímsson y Lieberman (Hallgrímsson et al, 2007, 2008) desarrollaron este modelo denominado “Modelo de Palimpsesto”, que propone que la deformidad actúa como un factor externo que altera el patrón de covarianza establecido naturalmente y que, a su vez, este será corregido por el patrón de crecimiento específico del individuo. El patrón de covariación final observado en el fenotipo adulto es resultado de la suma o la superposición de los patrones de covariación determinados en todos y cada uno de los procesos del desarrollo (Hallgrímsson et al, 2002).

La integración morfológica de las partes del cráneo es inevitable, debido a que sus componentes comparten precursores del desarrollo, se ubican espacialmente cercanos, participan en diferentes funciones conjuntamente y tienen una historia evolutiva común (Lieberman, 2008). Esto justificaría por qué en el presente estudio al

analizar la relación entre los diferentes bloques de variables (atlanto-axiales, craneovertebrales y cefalométricas) en los individuos del grupo control, encontramos una asociación significativa entre todos ellos.

Para evaluar si los patrones de covariación varían durante la ontogenia, Barbeito et al (Barbeito et al, 2012) analizaron dos estructuras craneofaciales, la bóveda craneal _formada por varios huesos y una matriz funcional homogénea_ y el maxilar superior _un hueso único condicionado por diversas matrices_. Estos autores comprobaron que en el maxilar, dado que la matriz funcional está integrada por órganos y cavidades diferentes, el desarrollo de cada una de estas estructuras influye de forma diferencial en los rasgos óseos en momentos determinados del desarrollo, lo que provoca que el patrón de covariación cambie mientras los componentes de la matriz funcional están creciendo. En la bóveda craneal, como la matriz funcional es homogénea el patrón de covariación se mantiene constante, aunque la unidad esquelética en cuestión esté conformada por varios huesos que además tienen un patrón de crecimiento diferencial. Paschetta y González-José (Paschetta y González-José, 2012) también llegaron a la conclusión de que algunas estructuras masticatorias como la fosa temporal y la articulación temporomandibular, presentaban mayores niveles de integración morfológica que otras estructuras no vinculadas con la función masticatoria, probablemente en respuesta a una demanda funcional a la que responden específicamente los músculos insertados en estas localizaciones. En varios estudios previos ya se había demostrado que los primates exhibían un mayor grado de integración morfológica facial que a nivel del neurocráneo (Cheverud, 1982; Ackermann, 1998, 2002, 2003; Marroig y Cheverud, 2001). Por el contrario, las estructuras que no participan en la masticación y están muy conservadas desde el punto de vista evolutivo _como la base y el neurocráneo_, presentaban baja variabilidad intra- e interpoblacional y por lo tanto niveles muy altos de canalización (Paschetta y González-José, 2012). En este sentido, se ha sugerido que el cráneo es una estructura altamente canalizada porque alberga al cerebro y órganos sensoriales vitales, lo que obliga a que los huesos que lo integran estén

dispuestos de una manera muy específica para permitir el desempeño efectivo de sus funciones (Zelditch et al, 2004).

Barbeito et al (Barbeito et al, 2010) encontraron que las variaciones de forma y tamaño de los elementos del cráneo están acotadas a etapas particulares durante la ontogenia, debido al control que ejercen los tejidos blandos en el crecimiento del hueso; estos autores registraron reducciones significativas de variabilidad morfológica entre los 0 y 2 años para el neurocráneo y entre los 7 y 12 años para el esplacnocráneo; este hallazgo permite sugerir que la canalización se relaciona con eventos del desarrollo como el crecimiento del cerebro y la emergencia dentaria, que afectan de forma diferente al neurocráneo y al esplacnocráneo en momentos específicos de la ontogenia.

Se ha planteado que los diversos módulos en los que puede dividirse el cráneo de los mamíferos en función de su origen embriológico, tipo de osificación y función, presentarán diferencias en cuanto a su susceptibilidad a la inestabilidad del desarrollo (Morriss-Kay, 2001; Sperber, 2001; McBratney-Owen et al, 2008). En consecuencia, las estructuras craneales que se desarrollan de forma relativamente independiente difieren en el grado de asimetría bajo las mismas condiciones genéticas y ambientales (DeLeon, 2007). Para estudiar el impacto de los condicionantes ambientales, Lotto y González (Lotto y González, 2014) analizaron el grado y el patrón de asimetría fluctuante del cráneo _como medida de inestabilidad del desarrollo_, en poblaciones con distinto tipo de subsistencia; los resultados obtenidos sugirieron variaciones modulares en la inestabilidad del desarrollo y diferencias entre las poblaciones analizadas.

Alarcón et al (Alarcón et al, 2014) investigaron las interacciones morfológicas entre la base del cráneo, la cara y la mandíbula, y llegaron a la conclusión de que la configuración craneofacial puede tener una influencia importante en la generación de maloclusiones esqueléticas sagitales (anteroposteriores). La configuración cráneo-facio-mandibular difiere si el sujeto es dólico o braquifacial; en los

dolicofaciales, el cráneo y la mandíbula están más integrados que en los braquifaciales. Por lo tanto, la capacidad para modificar la morfología mandibular mediante abordajes ortopédicos puede estar menos limitada en sujetos braquifaciales, en los que la interdependencia entre el cráneo y la mandíbula es mucho menor.

Los individuos con maloclusiones de Clase III de Angle tienen en general niveles de integración mayores que los de Clase I y II; esto indica que cualquier cambio en el arco mandibular _por crecimiento natural, trauma o intervención clínica_ tendrá mayor impacto en el maxilar superior, que el que tendría sobre la mandíbula un cambio similar en un maxilar superior de Clase II (Miller et al, 2016).

5.5 INTEGRACIÓN Y ESTABILIDAD EN EL COMPLEJO CRANEOFACIAL EN EL SÍNDROME DE DOWN

Se ha planteado la hipótesis de que la trisomía 21 provoca una "inestabilidad del desarrollo amplificada" que da como resultado una mayor asimetría y variabilidad de las características fenotípicas (Shapiro, 1970,1975,1983; Barden, 1980; Townsend, 1983). En el SD se ha descrito un aumento de la asimetría fluctuante en anomalías esqueléticas (Blum-Hoffmann et al, 1988), dermatoglifos (Shapiro, 1975), dimensiones palatinas (Shapiro, 1967) y dismorfología facial (Starbuck et al, 2013).

La morfogénesis facial requiere de un adecuado despliegue espacio-temporal de productos génicos, de las células de la cresta neural y de otras células, para desarrollar las prominencias faciales (Brugmann et al, 2006; Feng et al, 2009). Estas prominencias tienen que establecerse, crecer y fusionarse de forma coordinada, para conformar las estructuras que compondrán un complejo craneofacial funcional (Larson, 1997; Helms y Schneider, 2003; Chai y Maxson, 2006). La trisomía ocasionaría un desequilibrio genético generalizado, que interrumpiría las vías morfogenéticas del desarrollo conservadas evolutivamente; este mecanismo explicaría la aparición de defectos orofaciales, por defectos de formación, crecimiento y/o fusión de las

prominencias faciales durante el desarrollo craneofacial embrionario (Young et al, 2014). En investigaciones efectuadas en ratones Ts65Dn, que son trisómicos para los ortólogos de aproximadamente la mitad de los genes que se encuentran en el cromosoma 21 humano y exhiben anomalías craneofaciales similares al SD, se confirmó que la trisomía 21 era una neurocristopatía que interesaba a las células que dan lugar a las prominencias faciales (Roper et al, 2009).

Starbuck et al (Starbuck et al, 2013), señalaron que en el SD las prominencias faciales presentaban un aumento de la asimetría fluctuante durante la morfogénesis facial, lo que proporciona argumentos para un aumento de la inestabilidad del desarrollo en las caras de los pacientes con SD; según estos autores (Starbuck et al, 2013), el desequilibrio que ocasiona la trisomía afecta de forma variable a las regiones faciales derivadas de las prominencias faciales embrionarias, por lo que compromete el desarrollo de estas regiones en lugar de causar una interrupción generalizada del desarrollo, como se había sugerido anteriormente (Shapiro, 1983).

Los defensores de la hipótesis de la inestabilidad del desarrollo amplificada (Shapiro et al, 1967,1975; Cronk y Reed, 1981; Dunlap et al, 1986) sostienen que los fenotipos anormales que se encuentran en los individuos con SD _como paladares más pequeños o anomalías dentarias_ tienden a ser los mismos que los que están menos amortiguados (o canalizados) durante el período de desarrollo en individuos euploides y, por lo tanto, estos rasgos especialmente lábiles es más probable que exhiban una mayor variación fenotípica cuando son sometidos a agresiones genéticas o ambientales durante el desarrollo (Shapiro, 1975,1992).

Sin embargo, Starbuck et al (Starbuck et al, 2017), demostraron que los rostros de los niños con SD eran cuantitativamente más similares a los de sus hermanos que a los de individuos euploides no emparentados, y la mayoría presentaban variaciones en el rango de variación normal establecido entre muestras euploides. Una de las conclusiones de este trabajo, además de poner de manifiesto los fundamentos genéticos del parecido entre parientes, fue confirmar la

resistencia del desarrollo craneofacial a las perturbaciones genéticas provocadas por la trisomía 21 (Starbuck et al, 2017). En este sentido, en un estudio publicado por Matabuena Rodríguez et al (Matabuena Rodríguez et al, 2017), después de efectuar un riguroso análisis bioestadístico de las dimensiones dentarias en individuos con SD, se concluyó que la asimetría dental fluctuante no solo era menor en el SD que en la población general, sino que algunas variables morfométricas dentales también podían ser más estables en los individuos con trisomía 21; estos hallazgos permitieron especular que en el DS la canalización podría prevalecer sobre la asimetría fluctuante.

En otro trabajo publicado por Starbuck et al (Starbuck et al, 2011), con el objetivo de estudiar los efectos de la trisomía 21 sobre los patrones de covarianza de las medidas faciales, se compararon los patrones de integración morfológica de caras inmaduras de pacientes con SD y de sus hermanos no sindrómicos. Para ello, se determinaron varias distancias estimadas a partir de datos de coordenadas 3D, que representaban puntos de referencia antropométrica registrados en imágenes fotográficas digitales. Los patrones de asociación de distancias lineales en la porción superior de la cara y en la porción media de la cara no parecen estar afectados por la trisomía 21; sin embargo, los patrones de asociación de distancias lineales en la porción inferior de la cara resultaron significativamente diferentes entre ambos grupos de individuos. Extrapolando estos hallazgos de los tejidos blandos a los duros, se podría justificar por qué en el presente estudio los valores de las mediciones cefalométricas _que afectan fundamentalmente al tercio inferior de la cara_ son los que tiene mayor capacidad para discriminar si una persona tiene SD o pertenece al grupo control.

Starbuck et al (Starbuck et al, 2011), también encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de integración morfológica entre diferentes regiones faciales en los pacientes con SD, a diferencia de sus hermanos no sindrómicos. Este hallazgo coincide en cierto modo con nuestros resultados, ya que no encontramos ninguna relación significativa entre los bloques de mediciones cráneo-cervico-maxilares en el SD pero sí en los controles apareados.

Pritchard y Kola (Pritchard y Kola, 1999) defendieron la hipótesis del "efecto de dosificación genética" para explicar el fenotipo del SD, en detrimento de la hipótesis de la "inestabilidad del desarrollo amplificada"; según estos autores, los rasgos fenotípicos de los síndromes aneuploides y del SD en particular, son el resultado de una sobreexpresión de genes específicos codificados en el cromosoma 21. En esta misma línea, nuestros resultados confirman que la integración morfológica cráneo-cérvico-maxilar es muy pobre en los individuos con SD, lo que permite especular que la sobrecarga génica potencia el proceso de canalización, otorgando cierta autonomía a las unidades funcionales durante el período de crecimiento.

6 CONCLUSIONES

1. Las dimensiones atlanto-axiales de las personas con síndrome de Down son menores que las de la población general, no tienen capacidad discriminativa y no están condicionadas por la edad. La mayoría de estas mediciones tienen valores menores en las mujeres que en los hombres.
2. Las dimensiones craneovertebrales de las personas con síndrome de Down son mayores que las de la población general, tienen una capacidad discriminativa aceptable, y no están condicionadas por el sexo ni la edad. La única excepción son las mediciones relativas a la longitud de la apófisis odontoides, que son menores en las personas sindrómicas, entre las que tienen valores aún menores en las mujeres que en los hombres.
3. Las dimensiones cefalométricas de las personas con síndrome de Down difieren significativamente de las de la población general, tienen una capacidad discriminativa aceptable y no están condicionadas por la edad. Las mediciones relativas a la posición anteroposterior de los maxilares y al tamaño mandibular, tienen valores menores en las mujeres que en los hombres.
4. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en las personas con síndrome de Down no encontramos ninguna relación significativa entre los bloques de dimensiones atlanto-axiales, craneovertebrales y cefalométricas, confirmando que en este colectivo la integración morfológica cráneo-cervico-maxilar es muy pobre. Este hallazgo refuerza la propuesta de que la sobrecarga génica potencia el proceso de canalización, en detrimento de la hipótesis clásica de la inestabilidad del desarrollo amplificada.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Abeleira MT, Outumuro M, Diniz M, Limeres J, Ramos I, Diz P. Morphometry of the hard palate in Down's syndrome through CBCT-image analysis. *Orthod Craniofac Res* 2015; 18: 212-220.
- Abeleira MT, Outumuro M, Ramos I, Limeres J, Diniz M, Diz P. Dimensions of central incisors, canines, and first molars in subjects with Down syndrome measured on cone-beam computed tomographs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014; 146: 765-775.
- Achilleos S, Krogstad O, Lyberg T. Surgical mandibular advancement and changes in uvuloglossopharyngeal morphology and head posture: a short- and long- term cephalometric study in males. *Eur J Orthod* 2000; 22: 367-381.
- Ackermann RR. A quantitative assessment of variability in the australopithecine, human, chimpanzee, and gorilla face. Ph.D. Thesis. Washington University. St. Louis. USA, 1998.
- Ackermann RR. Morphological integration in hominoids: a tool for understanding human evolution. *Am J Phys Anthropol Suppl* 2003; 32-35.
- Ackermann RR. Patterns of covariation in the hominoid craniofacial skeleton: implications for paleoanthropological models. *J Hum Evol* 2002; 42: 167-187.
- Agarwal A, Pandey H, Bajaj K, Pandey L. Changes in Cranial Base Morphology in Class I and Class II Division 1 Malocclusions. *J Int Oral Health* 2013; 5: 39-42.

- Aguila J, Enlow D. Crecimiento craneofacial. Ortodoncia y ortopedia. Editorial AMOLCA, Barcelona, 1993.
- Alarcón A, Salcedo C. Trastornos ortopédicos en niños con Síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012; 68: 424-428.
- Alarcón JA, Bastir M, García-Espona I, Menéndez-Núñez M, Rosas A. Morphological integration of mandible and cranium: orthodontic implications. Arch Oral Biol 2014; 59: 22-29.
- Alarcón JA, García JL, Ruíz M. Estudio epidemiológico de las anomalías oclusales y dentarias en pacientes con síndrome de Down. Archivos de Odontostomatología 1996; 12: 194-201.
- Al-Biltagi M, Kamal A, Meakkara JJ, Raj V. Dental Problems in Down Syndrome Children. Down Syndrome Children- An update volume 1 2015; 419-466.
- Aldana P, Báez R, Sandoval C, Vergara C, Cauvi D, Fernández A. Asociación entre maloclusiones y posición de la cabeza y cuello. Int J Odontostomat 2011; 5: 119-125.
- Alexander, RG. The effects on tooth position and maxillofacial vertical growth during treatment of Scoliosis with the Milwaukee Brace. Am J Orthod 1966; 52: 161-189.
- Alió J, Lorenzo J, Iglesias MC, Manso FJ, Ramírez EM. Longitudinal maxillary growth in Down syndrome patients. Angle Orthod 2011; 81: 253-259.
- Alió JJ, Lorenzo J, Iglesias C. Cranial base growth in patients with Down syndrome: a longitudinal study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2008; 133: 729-737.
- Alió JJ, Soto M, Moreno JP. Prevalencia de maloclusiones en pacientes con síndrome de Down. Rev Iberoam Ortod 1992; 11: 48-53.

- AlKofide E, AlNamankani E. The association between posture of the head and malocclusion in Saudi subjects. *J Craniomandib Pract* 2007; 25: 98-105.
- Allareddy V, Ching N, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, Davidson E, Prock LA, Rosen D, Brunn R, Skotko BG. Craniofacial features as assessed by lateral cephalometric measurements in children with Down syndrome. *Prog Orthod* 2016; 17: 35.
- Almeida KCM, Raveli TB, Vieira CIV, Santos-Pinto AD, Raveli DB. Influence of the cranial base flexion on Class I, II and III malocclusions: a systematic review. *Dental Press J Orthod.* 2017; 22: 56-66.
- Alomar X, Medrano J, Cabratosa J, Clavero J, Lorente M, Serra I, Monill J, Salvador A. Anatomy of the temporomandibular joint. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007; 28: 170-83.
- Alonso-Tosso A, Naval L, Hernandez-Vallejo G, Lucas M. Etude céphalométrique de la base crânienne dans 133 cas de syndrome de Down. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1985; 86: 234-240.
- Alvarez N, Kao A, Schneck MJ, Talavera F. Atlantoaxial Instability in Down Syndrome: Overview, Etiology and Pathophysiology, Clinical Evaluation (medscape.com) 2011. Actualizado 2016.
- Alvarez N, Rubin L. Atlantoaxial instability in adults with Down syndrome: a clinical and radiological survey. *Appl Res Ment Retard* 1986; 7: 67-78
- Alves PV, Mazuchelli J, Patel PK, Bolognese AM. Cranial base angulation in Brazilian patients seeking orthodontic treatment. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 334-338.
- American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. *Pediatrics* 1995; 96: 151-154.

- Anderson D, Popovich F. Relation of cranial base flexure to cranial form and mandibular position. *Am J Phys Anthropol* 1983; 6: 181-187.
- Anderson PJ, Hall C, Evans RD, Harkness WJ, Hayward RD, Jones BM. The cervical spine in Crouzon syndrome. *Spine (Phila Pa)* 1997b; 22: 402-405.
- Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Hayward RD, Harkness WJ, Jones BM. The cervical spine in Saethre-Chotzen syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 1997a; 34: 79-82.
- Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Jones BM, Harkness W, Hayward RD. Cervical spine in Pfeiffer's syndrome. *J Craniofac Surg* 1996; 7: 275-279.
- Andria LM, Leite LP, Prevatte TM, King LB. Correlation of the cranial base angle and its components with other dental/ skeletal variables and treatment time. *Angle Orthod* 2004; 74: 361-366.
- Antón S. Intentional cranial vault deformation and induced changes of the cranial base and face. *American Journal of Physical Anthropology* 1989; 79: 253-267.
- Ardran GM, Harker P, Kemp FH. Tongue size in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1972; 86: 160-166.
- Arntsen T, Sonnesen L. Cervical vertebral column morphology related to craniofacial morphology and head posture in preorthodontic children with Class II malocclusion and horizontal maxillary overjet. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 140: 1-7.
- Arponen H, Evälahti M, Waltimo-Sirén J. Dimensions of the cranio-cervical junction in longitudinal analysis of normal growth. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 763-769.
- Arteaga M, García I. Embriología humana y biología del desarrollo. Editorial Médica Panamericana, México, 2014.

- Atchley WR, Hall BK. A model for development and evolution of complex morphological structures. *Biol Rev* 1991; 66: 101-157.
- Athanasiou AE, Toutounzakis N, Mavreas D, Ritzau M, Wenzel A. Alterations of hyoid bone position and pharyngeal depth and their relationship after surgical correction of mandibular prognathism. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 100: 259-265.
- Bacon W, Eillerv HM, Dubois G. The cranial base in subjects with dental and skeletal class II. *Eur J Orthod* 1992; 14: 224-228.
- Balkany T, Downs M, Jafek B, Krajicek MJ. Hearing loss in Down's syndrome. *Clin Pediatr* 1979; 18: 116-118.
- Balters W: Die Wirbelsäule aus der Sicht des Zahnarztes. *Zahnarztl Mitt* 1964; 9: 408-412.
- Barbeito-Andrés J, Sardi ML, Anzelmo M, Pucciarelli HM. Matrices funcionales e integración morfológica. Un estudio ontogénico de la bóveda y el maxilar. *Revista Argentina de Antropología Biológica* 2012; 14: 79-87.
- Barbeito-Andrés J, Sardi ML, Ventrice F, Anzelmo M, Pucciarelli HM. Canalización de la morfología craneofacial de Homo sapiens durante la ontogenia, un estudio transversal. *Revista Ciencias Morfológicas* 2010; 12: 1-9.
- Barden HS. Fluctuating dental asymmetry: a measure of developmental instability in Down syndrome. *Am J Phys Anthropol* 1980; 52: 169-173.
- Bauer D, Evans CA, BeGole EA, Salzmann L. Severity of occlusal disharmonies in Down Syndrome. *Int J Dent* 2012; 2012: 872367.
- Baydaş B, Yavuz I, Durna N, Ceylan I. An investigation of cervicovertebral morphology in different sagittal skeletal growth patterns. *Eur J Orthod* 2004; 26: 43-49.

- Bebnowski D, Hänggi MP, Markic G, Roos M, Peltomäki T. Cervical vertebrae anomalies in subjects with Class II malocclusion assessed by lateral cephalogram and cone beam computed tomography. *Eur J Orthod* 2012; 34: 226-231.
- Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, Neander P, Laage-Hellman J. Dentition in children with enlarged tonsils compared to control children. *Eur J Orthod*. 1989; 11: 416-429.
- Behlfelt K. Enlarged tonsils and the effect of tonsillectomy. Characteristics of the dentition and facial skeleton. Posture of the head, hyoid bone and tongue. Mode of breathing. *Swed Dent J* 1990; 72: Suppl:1-35.
- Bell EJ, Kaidonis J, Townsend GC. Tooth wear in children with Down syndrome. *Aust Dent J* 2002; 47: 30-35.
- Bench R W. Growth of the cervical vertebrae as related to tongue, face, and denture behavior. *American Journal of Orthodontics* 1963; 49: 183-214.
- Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia* 2006; 49: 1179-1182.
- Betsch MW1, Blizzard SR1, Shinseki MS1, Yoo JU2. Prevalence of degenerative changes of the atlanto-axial joints. *Spine J*. 2015 Feb 1; 15: 275-280.
- Birrer RB. The Special Olympics athlete: evaluation and clearance for participation. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 777-782.
- Bjork A. Some biological aspects of prognathism and occlusion of the teeth. *Angle Orthod*. 1951; 21: 3-27.

- Blaser S, Propst EJ, Martin D, Feigenbaum A, James AL, Shannon P, Papsin BC. Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21). *Laryngoscope* 2006; 116: 2113-2119.
- Blum-Hoffmann E, Rehder H, Langenbeck U. Skeletal anomalies in trisomy 21 as an example of amplified developmental instability in chromosome disorders: a histological study of the feet of 21 mid-trimester fetuses with trisomy 21. *Am J Med Genet* 1988; 29: 155-160.
- Bogduk N, Mercer S. Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2000; 15: 633-648.
- Boleaga-Durán B, Suárez AE, Tomasini OP, Reyes TGJ. Anatomía y Patología de la Unión Cráneo Vertebral. *Revista Anales de Radiología México* 2006; 2: 153-170.
- Bondemark L. Does 2 years' nocturnal treatment with a mandibular advancement splint in adult patients with snoring and OSAS cause a change in the posture of the mandible? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116: 621-628.
- Borders HL, Junewick JJ, Sherwood JM, Macke MR. Pediatric lateral atlantodental interval: how much asymmetry is normal? *J Comput Assist Tomogr.* 2011; 35: 557-559.
- Bordoni B, Varacallo M. Anatomy, Head and Neck, Temporomandibular Joint. 2021 Jun 18. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
- Braganza SF. Atlantoaxial dislocation. *Pediatr Rev.* 2003; 24: 106-107.
- Broadbent BH. A new x-ray technique and its application to orthodontia. *Angle Orthod.* 1931; 11: 45-66.
- Brodie AG. Anatomy and physiology of head and neck musculature. *Am J Orthod* 1950; 36: 831-844.

- Browd SR, McIntyre JS, Brockmeyer D. Failed age-dependent maturation of the occipital condyle in patients with congenital occipitoatlantal instability and Down syndrome: a preliminary analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 359-364.
- Brown RH, Cunningham WM. Some dental manifestations of mongolism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961; 14: 664-676.
- Brugmann SA, Kim J, Helms JA. Looking different: understanding diversity in facial form. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2521-2529.
- Bunch W. B. Orthodontic positioner treatment during orthopaedic treatment of scoliosis. *Am J Orthod* 1961; 47: 174-204.
- Burke SW, French HG, Roberts JM, Johnston CE 2nd, Whitecloud TS 3rd, Edmunds JO Jr. Chronic atlanto-axial instability in Down syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 1356-1360
- Burstone CJ, James RB, Legan H, Murphy GA, Norton LA. Cephalometrics for orthognathic surgery. *J Oral Surg* 1978; 36: 269-277.
- Byard RW. Forensic issues in Down syndrome fatalities. *J Forensic Leg Med* 2007; 14: 475-481.
- Calvert S, Vivian V, Calvert G. Dietary adequacy, feeding practices and eating behavior of children with Down's syndrome. *J Am Diet Assoc* 1976; 69: 152-156.
- Canut, J. A. *Ortodoncia Clínica y Terapéutica*. 2ª Edición. Editorial Masson, Barcelona, 2000.
- Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 5ª Edición. Editorial Elsevier, Barcelona, 2014.
- Carlstedt K, Henningsson G, Dahllöf G. A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome:

- effects on oral motor function, articulation and communication preferences. *Acta Odontol Scan* 2003; 61: 39-46.
- Chai Y, Maxson RE Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn* 2006; 235: 2353-2375.
 - Chamberlain WE. Basilar Impression (Platybasia): A Bizarre Developmental Anomaly of the Occipital Bone and Upper Cervical Spine with Striking and Misleading Neurologic Manifestations. *Yale J Biol Med* 1939; 11: 487-496.
 - Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 693-699.
 - Chang HP, Hsieh SH, Tseng YC, Chou TM. Cranial-base morphology in children with Class III malocclusion. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21: 159-165.
 - Chapman RJ, Maness WL, Osorio J. Variación de contacto oclusal con cambios en la posición de la cabeza. *Int J Prosthodontia* 1991; 4: 377-381.
 - Chen F, Terada K, Hua Y, Saito I. Effects of bimaxillary surgery and mandibular set back surgery on pharyngeal airway measurements in patients with Class III skeletal deformities. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131: 372-377.
 - Chen H, Li HY, Shi XW, Gao YZ, Gao K. Roles of computed tomography in the diagnosis and treatment of complex atlas pillow deformity. *Nat Med J China* 2012; 92: 1919-1921.
 - Cheung MS, Arponen H, Roughley P, Azouz ME, Glorieux FH, Waltimo-Sirén J, Rauch F. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 405-413.

- Cheverud JM, Kohn LAP, Konigsberg LW, Leigh SR. Effects of fronto-occipital artificial cranial vault modification on the cranial base and face. *Am J Phys Anthropol* 1992; 88: 323-345.
- Cheverud JM, Midkiff JE. Effects of fronto-occipital cranial reshaping on mandibular form. *Am J Phys Anthropol* 1992; 87: 167-171.
- Cheverud JM. Phenotypic, genetic, and environmental morphological integration in the cranium. *Evolution* 1982; 36: 499-516.
- Chiego Jr. DJ. Principios histología y embriología bucal: con orientación clínica. 4ª Edición. Editorial Elsevier, Barcelona, 2014.
- Chillaron JJ, Goday A, Carrera MJ, Flores JA, Puig J, Flores JA, Puig de Dou J, Cano JF. Trastornos tiroideos en el síndrome de Down. *Rev Med Internacional Síndrome de Down* 2004; 9: 34-39.
- Chin A, Perry S, Liao C, Yang Y. The relationship between the cranial base and jaw base in a Chinese population. *Head Face Med* 2014; 10: 31-38.
- Cho D, Choi DS, Jang I, Cha BK. Changes in natural head position after orthognathic surgery in skeletal Class III patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147: 747-754.
- Clarkson Ch, Escobar BM, Molina PA, Niño MM, Soto L, Puerta G. Estudio cefalométrico en niños con Síndrome de Down del Instituto Tobías Emanuel. *Colombia Médica* 2004; 35: 24-30.
- Coben S. E. Basion Horizontal: An integrated. Concept of Craniofacial Growth and Cephalometric Analysis. Jenkintown, PA, USA: Computer Cephalometric Associated; 1986.
- Coben SE. Basion Horizontal coordinate tracing films. *J Clin Orthod* 1979; 13: 598-605.

- Cohen MM, Arvystas MG, Baum BJ. Occlusal disharmonies in trisomy G. *Am J Orthod* 1970; 58: 367-372.
- Cohen MM, Winer RA. Dental and facial characteristics in Down's syndrome (mongolism). *J Dent Res* 1965; 44: SUPPL: 197-208.
- Coria F, Quintana F, Villalba M, Rebollo M, Berciano J. Craniocervical abnormalities in Down's syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 252-255.
- Cornejo NM, Villagrán MG, Pucci MP, Ibaceta RS. Columna cervical reumática. *Coluna/Columna*, 2009; 8: 94-98.
- Cremers MJ, Ramos L, Bol E, van Gijn J. Radiological assessment of the atlantoaxial distance in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 69: 347-350.
- Cronk CE, Reed RB. Canalization of growth in Down syndrome children three months to six years. *Hum Biol* 1981; 53: 383-398.
- Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78: 209-214.
- Cullen S, Cronk C, Pueschel S, Schnell R, Reed R. Social development and feeding milestones of young Down syndrome children. *Am J Ment Defic* 1981; 85: 410-415.
- Cutilli T, Corbacelli A. Mandibular condylar fractures and acute atlanto-axial subluxation Part 2 A physiopathological factor for the cervical spine sprain. *Minerva Stomatol* 2009; 58: 199-208.
- D'Attilio MD, Caputi S, Epifania E, Festa F, Tecco S. Evaluation of cervical posture of children in skeletal Class I, II and III. *J Craniomandib Pract* 2005; 23: 219-228.
- Dabelow A. Über die Korrelationen in der pylogenetischen. Entwicklung der Schadelbasisform II. Beziehungenwischen gehirn

Schadelbasisform bei den Mammalru. Gegenbaurs Morphol Jahrb 1931; 67: 81-113.

- Daly P, Preston CB, Evans WG. Postural response of the head to bite opening in adult males. *Am J Orthod* 1982; 82: 157-160.
- Davidson RG. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: a fresh look at the evidence. *Pediatrics* 1988; 81: 857-65.
- Dayan N, Abraham Z, Lieberman M. Cephalometric evaluation of an oral stabilizing appliance with the modified Milwaukee brace. *Angle Orthod* 1977; 47: 300-303.
- De Moraes ME, de Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, dos Santos LR. Dental anomalies in patients with Down syndrome. *Braz Dent J* 2007; 18: 346-350.
- Debat V, David P. Mapping phenotypes: canalization, plasticity and developmental stability. *Trends Ecol Evol* 2001; 16: 555-561.
- Dedlow ER, Siddiqi S, Fillipps DJ, KellyMN, Nackashi JA, Tuli SY. Symptomatic atlanto-axial instability in an adolescent with trisomy 21 (Down's syndrome). *Clin Pediatr* 2013; 52: 633-638.
- Degerliyurt K, Koichiro U, Hashiba Y, Marukawa K, Nakagawa K, Yamamoto E. A comparative CT evaluation of pharyngeal airway changes in class III patients receiving bimaxillary surgery or mandibular set back surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 495-502.
- Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, Noel B, Sinet PM. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1993; 1: 114-124.
- DeLeon VB. Fluctuating asymmetry and stress in a medieval Nubian population. *Am J Phys Anthropol* 2007; 132: 520-534.

- Dellavia C, Sforza C, Orlando F, Ottolina P, Pregliasco F, Ferrario VF. Three-dimensional hard tissue palatal size and shape in Down syndrome subjects. *Eur J Orthod* 2007; 29: 417-422.
- Dembo A, Imbelloni J. Deformaciones intencionales del cuerpo humano de carácter étnico. Editorial José Anesi. Buenos Aires, 1938.
- Desai SS. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 279-285.
- Dhopatkar A, Bhatia S, Rock P. An investigation into the relationship between the cranial base angle and malocclusion. *Angle Orthod.* 2002; 72: 456-463.
- Diamond LS, Lynne D, Sigman B. Orthopedic disorders in patients with Down's syndrome. *Orthop Clin North Am* 1981; 12: 57-71.
- Dibbets JM. Morphological associations between the Angle classes. *Eur J Orthod* 1996; 18: 111-118.
- Dieltjens M, Vanderveken OM, Hamans E, Verbraecken JA, Wouters K, Willems M, De Backer WA, Van de Heyning PH, Braem MJ. Treatment of obstructive sleep apnea using a custom-made titratable duobloc oral appliance: a prospective clinical study. *Sleep Breath* 2013; 17: 565-572.
- Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 149-157.
- Dodd B, Leahy J. Down's syndrome and tongue size. *Med J Aust* 1984; 140: 748.
- Doff MH, Hoekema A, Pruim GJ, Huddleston Slater JJ, Stegenga B. Long-term-oral-appliance therapy in obstructive sleep apnea: a

- cephalometric study of craniofacial changes. *J Dent* 2010; 38: 1010-1018.
- Dongen SV. Fluctuating asymmetry and developmental instability in evolutionary biology: past, present and future. *J Evol Biol* 2006; 19: 1727-1743.
 - Down Syndrome Medical Interest Group. Cervical Spine Disorders: Craniovertebral instability. One of a set guidelines drawn up by the Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG UK). 2012. www.dsmig.org.uk
 - Dunlap SS, Aziz MA, Rosenbaum KN. Comparative anatomical analysis of human trisomies 13, 18, and 21: I. The forelimb. *Teratology* 1986; 33: 159-186.
 - Duval SJ, Tweedie RL. Trim and fill: a simple funnel-plot based method of accounting for publication bias in metaanalysis. *Biometrics* 2000; 56: 455-463.
 - Dvorak J, Schneider E, Saldinger P, Rahn B. Biomechanics of the craniocervical region: the alar and transverse ligaments. *J Orthop Res* 1988; 6: 452-461.
 - Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 272-278.
 - Dziurzynski K, Anderson PA, Bean DB, Choi J, Levenson GE, Marin RL, Resnick DK. A blinded assessment of radiographic criteria for atlanto-occipital dislocation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 1427-1432.
 - Eggenesperger N, Smolka W, Iizuka T: Long-term changes of hyoid bone position and pharyngeal airway size following mandibular setback by sagittal split ramus osteotomy. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 111-117.

- El-Khouri M, Mourão MA, Tobo A, Battistella LR, Herrero CF, Riberto M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurg* 2014; 82: 215-218.
- Elliott S, Morton RE, Whitelaw RA. Atlantoaxial instability and abnormalities of the odontoid in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1484-1489.
- Elster AD, Chen MYM. Chiari I malformations: Clinical and Radiologic Reappraisal. *Radiology* 1992; 183: 347-53.
- Enacar A, Aksoy AU, Sençift Y, Haydar B, Aras K. Changes in hypopharyngeal airway space and in tongue and hyoid bone positions following the surgical correction of mandibular prognathism. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1994; 9: 285-290.
- Enlow DH, Hans M.G. *Essential of Facial Growth*. Editorial WB Saunders Co., Philadelphia, PA, 1996.
- Enlow DH, Bang S. Growth and remodeling of the human maxilla. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1965; 51: 446-464.
- Enlow DH. *Facial Growth*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Saunders; 1990.
- Eriksson PO, Häggman-Henrikson B, Nordh E, Zafar H. Co-ordinated mandibular and head-neck movements during rhythmic jaw activities in man. *J Dent Res*. 2000; 79: 1378-1384.
- Ersen O, Bilgic S, Koca K, Ege T, Oguz E, Bilekli AB. Difference between Spinecor brace and Thoracolumbosacral orthosis for deformity correction and quality of life in adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Belg* 2016; 82: 710-714.

- Esbensen AJ. Health conditions associated with ageing and end of life of adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2010; 39 (C): 107-126.
- Esquirol J. E. D. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. J.-B. Baillères, Paris, 1838.
- Faruqi S, Fida M, Shaikh A. Cervical vertebral anomalies in skeletal malocclusions: a cross-sectional study on orthodontic patients at the Aga Khan University Hospital, Pakistan. *Indian J Dent Res* 2014; 25: 480-484.
- Faulks D, Veyrune JL, Hennequin M. Consequences of oral rehabilitation on dyskinesia in adults with Down's syndrome. A clinical report. *J Oral Rehabil.* 2002; 29: 209-218.
- Feng W, Leach SM, Tipney H, Phang T, Geraci M, Spritz RA, Hunter LE, Williams T. Spatial and temporal analysis of gene expression during growth and fusion of the mouse facial prominences. *PLoS One* 2009; 4: e8066.
- Fernández P. Síndrome de Down. Alteraciones anatómicas y fisiológicas que repercuten en la comunicación, el lenguaje y el habla. Programa de intervención logopédica. Innovación y experiencias educativas, 2011.
- Ferros I, Mora MJ, Obeso IF, Jimenez P, Martinez-Insua A. The nasomaxillary complex and the cranial base in artificial cranial deformation: relationships from a geometric morphometric study. *Eur J Orthod* 2015; 37: 403-411.
- Festa F, Tecco S, Dolci M, Ciufolo F, Di Meo S, Filippi MR, Ferritto AL, D'Attilio M. Relationship between cervical lordosis and facial morphology in Caucasian women with a skeletal class II malocclusion: a cross-sectional study. *Cranio* 2003; 21: 121-129.

- Finesilver C. A new age for childhood diseases. Down syndrome. *RN* 2002; 65: 43-48.
- Fink GB, Madaus WK, Walker GF. A quantitative study of the face in Down's syndrome. *Am J Orthod* 1975; 67: 540-553.
- Fink M, Tschernitschek H, Stiesch-Scholz M, Wähling K: Kraniomandibuläres System und Wirbelsäule-Funktionelle Zusammenhänge mit der Zervikal und Lenden-Becken-Hüft-Region. *Man Med* 2003; 41: 476-480.
- Fischer-Brandies H, Schmid RG, Fischer-Brandies E. Craniofacial development in patients with Down's syndrome from birth to 14 years of age. *Eur J Orthod* 1986; 8: 35-42.
- Fischer-Brandies H. Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. *Eur J Orthod* 1988; 10: 255-263.
- Fränkel C, Fränkel R: *Der Funktionsregler in der orofazialen Orthopädie*. Heidelberg: Hüthig Buch Verlag; 1992.
- Fransson AM, Svenson BA, Isacson G. The effect of posture and a mandibular protruding device on pharyngeal dimensions: a cephalometric study. *Sleep Breath* 2002; 6: 55-68.
- Frazier J, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 695-703.
- Freunthaller P. Zur Vorbeugung von Gebissdeformierungen bei Milwaukeeeiederbehandlung. *Osterr Z Stomatol* 1967; 64: 89-93.
- Frith U, Frith CD. Specific motor disabilities in Down syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1974; 15: 293-301.

- Fritsch KM, Iseli A, Russi EW, Bloch KE. Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 813-8.
- Frost M, Huffer WE, Sze CI, Badesch D, Cajade-Law AG, Kleinschmidt-DeMasters BK. Cervical spine abnormalities in Down Syndrome. *Clin Neuropathol* 1999; 18: 250-9.
- Frostad W A , Cleall J F , Melosky L C. Craniofacial complex in the trisomy 21 syndrome (Down's Syndrome). *Arch Oral Biol* 1971; 16: 707-722.
- Fujiwara K, Fujimoto M, Owaki H, Kono J, Nakase T, Yonenobu K, Ochi T. Cervical lesions related to the systemic progression in rheumatoid arthritis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 1; 23: 2052-2056.
- Gehweiler J, Daffner R, Roberts LJ. Malformations of the atlas vertebra simulating the Jefferson fracture. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 149: 1083-1086.
- Ghosh PS, Taute CT, Ghosh D. Teaching NeuroImages: platybasia and basilar invagination in osteogenesis imperfecta. *Neurology* 2011; 77:e108.
- Giacomini C. Sull' esistenza dell' "os odontoideum" nell' uomo. *Gior Acad Med Torino* 1886; 49: 24-28.
- Gibson D. Speech and language. Down's syndrome psychology of mongolism. New York: Cambridge University Press 1978; 233-259.
- Gillies GT, Broaddus WC, Stenger JM, Taylor AG. A biomechanical model of the craniomandibular complex and cervical spine based on the inverted pendulum. *J Med Eng Technol* 1998; 22: 263-269.
- Gillman EL. Congenital absence of the odontoid process of the axis; report of a case. *J Bone Joint Surg Am* 1959; 41-A: 345-348.

- Glatz-Noll E, Berg R. Oral dysfunction in children with Down's syndrome: an evaluation of treatment effects by means of video registration. *Eur J Orthod* 1991; 13: 446-451.
- Goel A, Bhatjiwale M, Desai K. Basilar invagination: a study based on 190 surgically treated patients. *J Neurosurg* 1998; 88: 962-968.
- Goldacre M, Wotton C, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1014-1017.
- Gomes L, Horta K, Gonçalves J, Santos-Pinto A. Systematic review: craniocervical posture and craniofacial morphology. *Eur J Orthod* 2014; 36: 55-66.
- Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. *Histología, embriología e ingeniería tisular*. 3ª edición. Editorial Panamericana, Madrid, 2009.
- Gong A, Li J, Wang Z, Li Y, Hu F, Li Q, Miao D, Wang L. Cranial base characteristics in anteroposterior malocclusions: A meta-analysis. *Angle Orthod* 2016; 86: 668-680.
- González-José R, Van der Molen S, González-Pérez E, Hernández M. Patterns of phenotypic covariation and correlation in modern humans as viewed from morphological integration. *Am J Phys Anthropol* 2004; 123: 69-77.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Syndromes of the Head and Neck*. 4ª edición. Editorial Oxford University Press, USA, 1990.
- Gracco A, Lombardo L, Cozzani M, Siciliani G. Quantitative evaluation with CBCT of palatal bone thickness in growing patients. *Prog Orthod* 2006; 7: 164-174.
- Grave B, Brown T, Townsend G. Comparison of cervicovertebral dimensions in Australian Aborigines and Caucasians. *Eur J Orthod* 1999; 21: 127-135.

- Gresham H, Smithells PA. Cervical and mandibular posture. *Dental Record* 1954; 74: 261-264.
- Gu G, Gu G, Nagata J, Suto M, Anraku Y, Nakamura K, Kuroe K, Ito G. Hyoid position, pharyngeal airway and head posture in relation to relapse after the mandibular setback in skeletal Class III. *Clin Orthod Res* 2000; 3: 67-77.
- Guimaraes CV, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 1062-1067.
- Gustavsson U, Hansson G, Holmqvist A, Lundberg M. Hyoid bone position in relation to head posture. *Sven Tandlak Tidskr* 1972; 6: 423-430.
- Hallgrímsson B, Lieberman DE, Young NM, Parsons T, Wat S. Evolution of covariance in the mammalian skull. *Novartis Found Symp* 2007; 284: 164-185.
- Hallgrímsson B, Lieberman DE. Mouse models and the evolutionary developmental biology of the skull. *Integr Comp Biol* 2008; 48: 373-384.
- Hallgrímsson B, Willmore K, Hall BK. Canalization, developmental stability, and morphological integration in primate limbs. *Am J Phys Anthropol Suppl* 2002; 35: 131-158.
- Hammond RJ, Gotsopoulos H, Shen G, Petocz P, Cistulli PA, Darendeliler MA. A follow-up study of dental and skeletal changes associated with mandibular advancement splint use in obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 132: 806-814.
- Hankinson TC, Anderson RC. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery* 2010; 66 (3 Suppl): 32-38.

- Harigai S. Longitudinal studies in hearing-impaired children with Down's syndrome. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1994; 97: 2208-2218.
- Harley EH, Collins MD. Neurologic sequelae secondary to atlantoaxial instability in Down syndrome. Implications in otolaryngologic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 159-165.
- Harvold EP, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral sensation and dental malocclusion. *Am J Orthod* 1973; 63: 494-508.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355: 165-169.
- Hassan AH. Cephalometric characteristics of Class II division 1 malocclusion in a Saudi population living in the western region. *Saudi Dent J* 2011; 23: 23-27.
- Haugen OH, Høvding G, Riise R. Øyeforandringerved Downs syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 186-188.
- Hedayati Z, Paknahad M, Zorriasatine F. Comparison of natural head position in different anteroposterior malocclusions. *J Dent* 2013; 10: 210-220.
- Hellsing E, McWilliam J, Reigo T, Spangfort E. The relationship between craniofacial morphology, head posture and spinal curvature in 8, 11 and 15-year-old children. *Eur J Orthod* 1987; 9: 254-264.
- Helms JA, Schneider RA. Cranial skeletal biology. *Nature* 2003; 423: 326-331.
- Hemmer KM, McAlister WH, Marsh JL. Cervical spine anomalies in the craniosynostosis syndromes. *Cleft Palate J* 1987; 24: 328-333.

- Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 275-283.
- Hildwein M, Bacon W, Turlot JC, Kuntz M. Spécificités et discriminants majeurs dans une population de Classe II division 1. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale*. 1986; 20: 197-208.
- Hinck VC, Hopkins CE. Measurement of the atlanto-dental interval in the adult. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1960; 84: 945-951.
- Hochban W, Schürmann R, Brandenburg U, Conradt R. Mandibular setback for surgical correction of mandibular hyperplasia--does it provoke sleep-related breathing disorders? *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 333-338.
- Hoenig JF, Schoener WF. Radiological survey of the cervical spine in cleft lip and palate. *Dentomaxillofac Radiol* 1992; 21: 36-39.
- Holt RG, Helms CA, Munk PL, Gillespy T. Hypertrophy of the C1 anterior arch: Useful sign to distinguish os odontoideum from acute dens fracture. *Radiology* 1989; 173: 207-209.
- Hong JS, Park YH, Kim YJ, Hong SM, Oh KM. Three-dimensional changes in pharyngeal airway in skeletal class III patients undergoing orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: e401-408.
- Hopkin GB, Houston WJ, James GA. The cranial base as an aetiological factor in malocclusion. *Angle Orthod* 1968; 38: 250-255.
- Hopman E, Csizmadia CG, Bastiani WF, Engels QM, de Graaf EA, le Cessie S, Mearin ML. Eating habits of young children with Down syndrome in The Netherlands: adequate nutrient intakes but delayed introduction of solid food. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 790-794.

- Hoyer H, Limbrock GJ. Orofacial regulation therapy in children with Down syndrome using the methods and appliances of Castillo-Morales. *J Dent Child.* 1990; 57: 442-444.
- Huggare J, Harkness E. Associations between head posture and dental occlusion. *J Dent. Res* 1993; 72: 255.
- Huggare J, Houghton P. Associations between atlantoaxial and craniomandibular anatomy. *Growth Dev Aging* 1996; 60: 21-30.
- Huggare J, Pirttiniemi P, Serlo W. Head posture and dentofacial morphology in subjects treated for scoliosis. *Proc Finn Dent Soc* 1991; 87: 151-158.
- Huggare J. Association between morphology of the first cervical vertebra, head posture, and craniofacial structures. *Eur J Orthod* 1991; 13: 435-440.
- Huggare J. Postural disorders and dentofacial morphology. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 383-386.
- Huggare J. The first cervical vertebra as an indicator of mandibular growth. *Eur J Orthod* 1989; 11: 10-16.
- Huggare JA, Cooke MS. Head posture and cervicovertebral anatomy as mandibular growth predictors. *Eur J Orthod.* 1994; 16: 175-180.
- Huggare JA, Laine-Alava MT. Nasorespiratory function and head posture. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 112: 507-511.
- Iizuka H, Iizuka Y, Kobayashi R, Takechi Y, Nishinome M, Ara T, Sorimachi Y, Nakajima T, Takagishi K. Characteristics of idiopathic atlanto-axial subluxation: a comparative radiographic study in patients with an idiopathic etiology and those with rheumatoid arthritis. *Eur Spine J* 2013; 22: 54-59.

- Ikumasa, H. Morphological relationship between the cranial base and dentofacial complex obtained by reconstructive computer tomographic image. *Eur J Orthod* 2003; 25, 385-391.
- Ingervall B, Thilander B. Relationship between facial morphology and activity of the masticatory muscles. *J Oral Rehab* 1974; 1: 131-147.
- Innocenti C, Gluntini V, Defraia E, Baccetti T. Glenoid fossa position in Class III malocclusion associated with mandibular protrusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135: 438-441.
- Inoko Y, Morita O. Influence of oral appliances on craniocervical posture in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *J Prosthodont Res* 2009; 53: 107-110.
- Ishii T, Mukai Y, Hosono N, Sakaura H, Fujii R, Nakajima Y, Tamura S, Iwasaki M, Yoshikawa H, Sugamoto K. Kinematics of the cervical spine in lateral bending: in vivo three-dimensional analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 155-160.
- Ishii T, Mukai Y, Hosono N, Sakaura H, Nakajima Y, Sato Y, Sugamoto K, Yoshikawa H. Kinematics of the upper cervical spine in rotation: in vivo three-dimensional analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: E139-144.
- Jagjivan B, Spencer PA, Hosking G. Radiological screening for atlanto-axial instability in Down's syndrome. *Clin Radiol* 1988; 39: 661-663.
- Jara L, Ondarza A, Blanco R, Valenzuela C. The sequence of eruption of the permanent dentition in a Chilean child with Down's syndrome. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 85-89.
- Jaspers M. Taurodontism in the Down syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 632-636.

- Jensen GM, Cleall JF, Yip ASG. Dentoalveolar morphology and developmental changes in Down's Syndrome (trisomy 21). *Am J Orthod* 1973; 64: 607-618.
- Jimenez P, Martinez-Insua A, Franco-Vazquez J, Otero-Cepeda XL, Santana U. Maxillary changes and occlusal traits in crania with artificial fronto-occipital deformation. *Am J Phys Anthropol* 2012; 147: 40-51.
- Johnson MH, Smoker WRK. Lesions of the craniovertebral junction. *Neuroim Clin North Am* 1994; 4: 599-617.
- Karlsen AT, Krogstad O. Morphology and growth in convex profile facial patterns: A longitudinal study. *Angle Orthod* 1999; 69: 334-344.
- Karlsen AT. Craniofacial morphology in children with Angle Class II-1 malocclusion with and without deepbite. *Angle Orthod.* 1994; 64: 437-446.
- Karlsen AT. Longitudinal changes in Class I subjects with moderate mandibular skeletal protrusion. *Angle Orthod* 1998; 68: 431-438.
- Kasai K, Takshi M, Eisaku K, Tadamasa I. Relationship between cranial base and maxillofacial morphology. *Eur J Orthod* 1995; 17: 403-410.
- Kavanagh KT, Kahane JC, Kordan B. Risks and benefits of adenotonsillectomy for children with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1986; 91: 22-29.
- Kawaida H, Sakou T, Morizono Y. Vertical settling in rheumatoid arthritis. Diagnostic value of the Ranawat and Redlund-Johnell methods. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 128-135.
- Kawakami M, Yamamoto K, Fujimoto M, Ohgi K, Inoue M, Kirita T. Changes in tongue and hyoid positions, and posterior airway

space following mandibular setback surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 107-110.

- Kerr WJ, Adams CP. Cranial base and jaw relationship. *Am J Phys Anthropol* 1988; 77: 213-220.
- Kerr WJ, Ford I. The variability of some craniofacial dimensions. *Angle Orthod* 1991; 61: 205-210.
- Kiliaridis S, Johansson A, Haraldson T, Omar R, Carlsson GE. Craniofacial morphology, occlusal traits, and bite force in persons with advanced occlusal tooth wear. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 107: 286-292.
- Kim DY. A study on the reproducibility on natural head position before and after orthognathic surgery [thesis]. Chuncheon, South Korea: Hallym University; 2011.
- Kim P, Sarauw MT, Sonnesen L. Cervical vertebral column morphology and head posture in preorthodontic patients with anterior open bite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 145: 359-366.
- Kim YI, Kim JR, Park SB. Three-dimensional analysis of midfacial soft tissue changes according to maxillary superior movement after horizontal osteotomy of the maxilla. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 1587-1590.
- Klingel D, Hohoff A, Kwiecien R, Wiechmann D, Stamm T. Growth of the hard palate in infants with Down syndrome compared with healthy infants-A retrospective case control study. *PLoS One* 2017; 10;12: e0182728.
- Klingenberg CP. Morphological integration and developmental modularity. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 2008; 39: 115-132.

- Klingenberg CP. Morphometric integration and modularity in configurations of landmarks: tools for evaluating a priori hypotheses. *Evol Dev* 2009; 11: 405-421.
- Kohn LAP, Leigh SR, Jacobs SC, Cheverud JM. Effects of annular cranial vault modification on the cranial base and face. *Am J Phys Anthropol* 1993; 90: 147-168.
- Koletsis DD, Halazonetis DJ. Cervical vertebrae anomalies in orthodontic patients: a growth-based superimpositional approach. *Eur J Orthod* 2010; 32: 36-42.
- Kovero O, Pynnönen S, Kuurila-svahn K, Kaitila I, Waltimo-sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg* 2006; 105: 361-370.
- Kowalski HM, Cohen WA, Cooper P, Wisoff JH. Pitfalls in the CT diagnosis of atlantoaxial rotary subluxation. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 595-600.
- Kreiborg S, Barr M Jr, Cohen MM Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 704-708.
- Kreiborg S. Postnatal growth and development of the craniofacial complex in premature craniosynostosis. *Craniosynostosis: diagnosis, evaluation and management*. Cohen MM, MacLean RE, editors. New York: Oxford University Press, 2000; 158-174.
- Krumme B. Untersuchungen über die ontogenetische entwicklung des menschlichen schadelbasiswinkels. *Z Morphol Antropol* 1952; 43: 331-360.
- Kucera J, Dolezalova V. Prenatal development of malformed fetuses at 28-42 weeks of gestational age (anencephalus, hydrocephalus, Down's syndrome, cleft lip and palate and hypospadias). Length gains. *Biol Neonate* 1973; 22: 319-324.

- Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: Are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: W421-425.
- Kylämarkula S, Huggare J. Head posture and the morphology of the first cervical vertebra. *Eur J Orthod* 1985; 7: 151-156.
- Lacy J, Bajaj J, Gillis CC. *Atlantoaxial Instability*. Treasure Island, FL: StatPearls 2020.
- Langford RJ, Sgouros S, Natarajan K, Nishikawa H, Dover MS, Hockley AD. Maxillary volume growth in craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1598-1604.
- Langlais RE Miller CS. Conditions peculiar to the tongue. *Color Atlas of Common Oral Diseases*. Malvern, PA: Lea & Febiger; 1992: 42-44.
- Larsen, WJ. *Human embryology*. Editorial Churchill Livingstone, New York, 1997.
- Latarjet M, Ruiz L. *Anatomía humana*. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006.
- Latham RA. The sella point and postnatal growth of the human cranial base. *Am J Orthod* 1972; 61: 156-162.
- Lee HJ, Hong JT, Kim IS, Kwon JY, Lee SW. Analysis of measurement accuracy for craniovertebral junction pathology: most reliable method for cephalometric analysis. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 54: 275-279.
- Lejeune J: Le mongolisme. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet* 1959; 1: 41-49.

- Li MF, Chiu PC, Weng MJ, Lai PH. Atlantoaxial instability and cervical cord compression in Morquio syndrome. *Arch Neurol* 2010; 67: 1530.
- Lieberman DE, Pearson OM, Mowbray KM. Basicranial influence on overall cranial shape. *J Hum Evol* 2000; 38: 291-315.
- Lieberman DE. Speculations about the selective basis for modern human craniofacial form. *Evol. Anthropol* 2008; 17: 55-68.
- Limbrock G, Fischer-Brandies H, Avalle C. Castillo-Morales' orofacial therapy: treatment of 67 children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 296-303.
- Lin X, Edwards SP. Changes in natural head position in response to mandibular advancement. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017; 55: 471-475.
- Lin X, Liu Y, Edwards SP. Effect of mandibular advancement on the natural position of the head: a preliminary study of 3-dimensional cephalometric analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51: e178-82.
- Liu Y, Sun X, Chen Y, Hu M, Hou X, Liu C. Relationships of sagittal skeletal discrepancy, natural head position, and craniocervical posture in young Chinese children. *Cranio* 2016; 34: 155-62.
- Liukkonen M, Vähätalo K, Peltomäki T, Tiekso J, Happonen RP. Effect of mandibular setback surgery on the posterior airway size. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 2002; 17: 41-46.
- Logan WR. Malocclusion occurring during treatment by Milwaukee brace. *Transactions of the European Orthodontic Society*, 217, 1962.
- López JM, Ruíz M, González M, Peñalver MA. Alteraciones del desarrollo dentario en una muestra de pacientes infantiles afectados de síndrome de Down. *Odontología Pediátrica* 2008; 16: 76-85.

- Lotto FP, González PN. Inestabilidad del desarrollo en estructuras craneo-faciales de poblaciones humanas sudamericanas. *Revista Argentina de Antropología Biológica* 2014; 16: 17-29.
- Luyendijk W, Matricali B, Thomeer RT. Basilar impression in an achondroplastic dwarf: causative role in tetraparesis. *Acta Neurochir* 1978; 41: 243-253.
- Määttä T, Määttä J, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Healthcare and guidelines: a population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. *J Intellect Dev Disabil* 2011; 36: 118-126.
- Macarthur A, Kleiman S. Rheumatoid cervical joint disease--a challenge to the anaesthetist. *Can J Anaesth* 1993; 40: 154-159.
- Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YE, Skøld RO, Thorsen AT, Davidsen EM. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013; 133: 290-294.
- Marcotte MR. Head posture and dentofacial proportions. *Angle Orthodontist* 1981; 51: 208-213.
- Marquezan M, Lau TC, Mattos CT, Cunha AC, Nojima LI, Sant'Anna EF, Souza MM, Araújo MT. Bone mineral density. *Angle Orthod* 2012; 82: 62-66.
- Marroig G, Cheverud JM. A comparison of phenotypic variation and covariation patterns and the role of phylogeny, ecology, and ontogeny during cranial evolution of New World monkeys. *Evolution* 2001; 55: 2576-2600.
- Marşan G, Oztaş E, Cura N, Kuvat SV, Emekli U. Changes in head posture and hyoid bone position in Turkish Class III patients after mandibular setback surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 113-121.

- Martel W, Tishler JM. Observations on the spine in mongoloidism. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966; 97: 630-638.
- Martin MD, Bruner HJ, Maiman DJ. Anatomic and biomechanical considerations of the craniovertebral junction. *Neurosurgery* 2010; 66(3 Suppl): 2-6.
- Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, González-José R, Santos M, Hernández M, Klingenberg CP. Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution* 2012; 66: 1010-1023.
- Martínez-Abadías N, Paschetta CA, Azevedo S, Esparza M, González-José R. Developmental and genetic constraints on neurocranial globularity: insights from analyses of deformed skulls and quantitative genetics. *Evol Biol* 2009; 36: 37-56.
- Mason R, Profitt WW. The tongue thrust controversy: background and recommendations. *J Speech Hear Disord* 1974; 39: 115-132.
- Matabuena M, Diz P, Cadarso-Suárez C, Diniz-Freitas M, Outumuro M, Abeleira MT, Limeres J. Reassessment of fluctuating dental asymmetry in Down syndrome. *Sci Rep* 2017; 7: 16679.
- Mazille MN, Veyrune JL, Hennequin M. Compenser les grandes dysmorphies: le concept de la stabilisation de la mandibule. *Real Clin* 2005; 16: 63-74.
- McBratney-Owen B, Iseki S, Bamforth SD, Olsen BR, Morriss-Kay GM. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Dev Biol* 2008; 322: 121-132.
- McGregor M. The significance of certain measurements of the skull in the diagnosis of basilar impression. *Br J Radiol* 1948; 21:171-181.
- McGuinness NJ, McDonald JP. Changes in natural head position observed immediately and one year after rapid maxillary expansion. *Eur J Orthod* 2006; 28: 126-134.

- McNamara JA, Jr. A method of cephalometric evaluation. *Am J Orthod* 1984; 86: 449-469.
- McNeill RW, Newton GN. 1965. Cranial base morphology in association with intentional cranial vault deformation. *Am J Phys Anthropol* 23: 241-253.
- McRae DL, Barnum AS. Occipitalization of the atlas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1953; 70: 23-46.
- McRae DL. Craniovertebral junction. In: Newton TH, Potts DG (eds.). *Radiology of the skull and brain*. NY: MediBooks 1971; 260-274.
- Meibodi SE, Parhiz H, Motamedi MH, Fetrati A, Meibodi EM, Meshkat A. Cervical vertebrae anomalies in patients with class III skeletal malocclusion. *Journal of craniovertebral junction & spine* 2011; 2: 73-76.
- Menezes AH, Traynelis VC. Anatomy and biomechanics of normal craniovertebral junction (a) and biomechanics of stabilization (b). *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 1091-1100.
- Menezes AH, VanGilder JC, Graf CJ, McDonnell DE. Craniocervical abnormalities. A comprehensive surgical approach. *J Neurosurg* 1980; 53: 444-455.
- Menezes AH. Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst*. 2008a; 24: 1109-1122.
- Menezes AH. Craniovertebral junction anomalies: diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4:209–223
- Menezes AH. Specific entities affecting the craniocervical region. *Childs Nerv Syst* 2008b; 24: 1169-1172.

- Mertensmeier I, Diedrich P. Der Zusammenhang von Halswirbelsäulenstellung und Gebissanomalien. Fortschr Kieferorthop 1992, 53: 26-32.
- Messina L. Diagnóstico cefalométrico de los síndromes verticales en pacientes con síndrome de Down (Tesis doctoral). Madrid. Universidad Complutense de Madrid, 2013.
- Michejda M, Menolascino FJ. Skull base abnormalities in Down's syndrome. Ment Retard 1975; 13: 24-26.
- Miller SF, Vela KC, Levy SM, Southard TE, Gratton DG, Moreno LM. Patterns of morphological integration in the dental arches of individuals with malocclusion. Am J Hum Biol 2016; 28: 879-889.
- Miralles R, Moya H, Ravera MJ, Santander H, Zúñiga C, Carvajal R, Yazigi C. Increase of the vertical occlusal dimension by means of a removable orthodontic appliance and its effect on craniocervical relationships and position of the cervical spine in children. Cranio 1997; 15: 221-228.
- Misir AF, Manisali M, Egrioglu E, Naini FB. Retrospective analysis of nasal soft tissue profile changes with maxillary surgery. J Oral Maxillofac Surg 2011; 69: e190-194.
- Mitchell RB, Call E, Kelly J. Ear, nose and throat disorders in children with Down syndrome. Laryngoscope 2003; 113: 259-263.
- Moller E. The chewing apparatus. An electromyographic study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. Acta Physiol Scand Suppl 1966; 280: 1-229.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K. Atlas de embriología clínica. Editorial Panamericana, Madrid, 1996.
- Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. Pediatr Surg Int 2008; 24: 873-883.

- Morales-Angulo C, Gallo-Terán J, Azuara N, Rama Quintela J. Manifestaciones otorrinolaringológicas en el síndrome de Down. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 262-265.
- Morriss-Kay GM. Derivation of the mammalian skull vault. *J Anat* 2001; 199: 143-151.
- Morton RE, Khan MA, Murray–Leslie C, Elliott S. Atlantoaxial instability in Down’s syndrome: a five year follow up study. *Arch Dis Child* 1995; 72: 115-118.
- Moss ML, Young RW. A functional approach to craniology. *Am J Phys Anthropol* 1960; 18: 281-292.
- Moss ML. The funcional matrix hypothesis revisited. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 112: 8-11, 221-226, 338-342, 410-417.
- Moss, M.L. The pathogenesis of artificial cranial deformation. *Am J Phys Anthropol* 1958, 16: 269-286.
- Mouakeh M. Cephalometric evaluation of craniofacial pattern of Syrian children with Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 640-649.
- Moya H, Miralles R, Zuniga C, Carvajal R, Rocabado M, Santander H. Influence of stabilization occlusal splint on craniocervical relationships. Part I: cephalometric analysis. *Cranio* 1994; 12: 47-51.
- Muir J. An analysis of twenty-six cases of mongolism. *Arch Pediatr* 1903; 20: 161-169.
- Mussolino A, Díaz K, Wanderley F. Alteraciones posturales y su repercusión en el sistema estomatognático. *Act Odont Venez* 2008; 46: 1-7.
- Muto T, Yamazaki A, Takeda S, Sato Y. Effect of bilateral Sagittal split osteotomy set-back on the soft palate and pharyngeal airway space. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 419-423.

- Nader-Sepahi A, Casey AT, Hayward R, Crockard HA, Thompson D: Symptomatic atlantoaxial instability in Down syndrome. *J Neurosurg* 2005; 103: 231-237.
- Nambiar S, Mogra S, Nair B U, Menon A, Babu C S. Morphometric analysis of cervical vertebrae morphology and correlation of cervical vertebrae morphometry, cervical spine inclination and cranial base angle to craniofacial morphology and stature in an adult skeletal class I and class II population. *Contemp Clin Dent* 2014; 5: 456-460.
- National Council on Radiation Protection & Measurements. Radiation Protection in Dentistry (Report No. 145). Bethesda, Md.: NRC Publications; 2003.
- Northway RO, Jr, Alexander RG, Riolo ML. A cephalometric evaluation of the old Milwaukee brace and the modified Milwaukee brace in relation to the normal growing child. *Am J Orthod* 1974; 65: 341-363.
- Norton ML, Ghanma MA. Atlantoaxial instability revisited. An alert for endoscopists. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91(6 Pt 1): 567-570.
- Norton NS. Netter. Anatomía de Cabeza y Cuello para Odontólogos. Editorial Elsevier, Barcelona, 2007.
- Ogura M, Al-Kalaly A, Sakashita R, Kamegai T, Miyawaki S. Relationship between anteroposterior cranial vault deformation and mandibular morphology in a pre-Columbian population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 535-539.
- Ohnmeiß M, Kinzinger G, Wesselbaum J, Korbmacher-Steiner HM. Therapeutic effects of functional orthodontic appliances on cervical spine posture: A retrospective cephalometric study. *Head Face Med* 2014; 10: 7-16.

- Okeson J.P. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 6ª edición. Editorial Elsevier, Barcelona, 2008.
- Olin W, Ponseti I. Orthodontic considerations for the patient wearing a Milwaukee Brace. *Iowa Orthop J* 2011; 31: 22-29.
- Olson EC, Miller RL. Morphological integration. Chicago: University of Chicago Press, 1958.
- Ondarza A, Jara L, Muñoz P, Blanco R. Sequence of eruption of deciduous dentition in a children simple with Down's syndrome. *Arch Oral Biol* 1997; 42: 401-406.
- Opdebeeck H, Bell WH. The short face syndrome. *Am J Orthod* 1978; 73: 499-511.
- Özbek M M , Köklü A. Natural cervical inclination and craniofacial structure. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 104: 584-591.
- Palmer A, Strobeck C. Fluctuating asymmetry analyses revisited. En: Polak M, editor. *Developmental instability: causes and consequences*. New York: Oxford University Press, 2003: 279-319.
- Palmer A, Strobeck C. Fluctuating asymmetry as a measure of developmental stability: implications of non-normal distributions and power of statistical tests. *Acta Zool Fenn* 1992; 191: 57-72.
- Palmer A, Strobeck C. Fluctuating asymmetry: measurement, analysis, patterns. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 1986; 17: 391-421.
- Palmer AR. Fluctuating asymmetry analyses: a primer. En: Markow TA, editor. *Developmental instability: its origins and evolutionary implications*. Contemporary issues in genetics and evolution. Tempe, Arizona: Springer Netherlands 1994; 335-364.
- Panjabi M, Dvorak J, Crisco J 3rd, Oda T, Hilibrand A, Grob D. Flexion, extension, and lateral bending of the upper cervical spine in

- response to alar ligament transections. *J Spinal Disord* 1991; 4: 157-167.
- Paschetta C, González-José R. Canalización e integración morfológica en poblaciones humanas modernas de diferentes contextos culturales y orígenes geográficos. *Rev Arg Antrop Biol* 2012; 14: 101-112.
 - Patcas R, Tausch D, Pandis N, Manestar M, Ullrich O, Karlo CA, Peltomäki T, Kellenberger CJ. Illusions of fusions: assessing cervical vertebral fusion on lateral cephalograms, multidetector computed tomographs, and cone-beam computed tomographs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013; 143: 213-220.
 - Pearce JMS. Platybasia and basilar invagination. *Eur Neurol* 2007; 58: 62-64.
 - Pérez Casas, A Anatomía Funcional del Aparato Locomotor. Madrid. Paz Montalbo, 1978.
 - Pérez L, Páez A. Postura craneocervical y posición del hueso hioides en niños con oclusiones de clase I. *Rev Fac Odontol U A* 1997; 8: 44-51.
 - Persky SL, Johnston LE. An evaluation of dentofacial changes accompanying scoliosis therapy with a modified Milwaukee brace. *Am J Orthod* 1974; 654: 364-371.
 - Persson A, Falk J, Berge J, Jackowski C. Atlanto-axial rotatory subluxations in postmortem CT: radiologists be aware of a common pitfall. *Forensic Sci Int* 2013; 225: 9-14.
 - Phillips C, Snow MD, Turvey TA, Proffit WR. The effect of orthognathic surgery on head posture. *Eur J Orthod* 1991; 13: 397-403.

- Phillips WA. Congenital anomalies of the atlantoaxial joint. In: Clark CR, Dvorak J, Ducker TB, et al. The Cervical Spine. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998: 317-24.
- Polak M. Developmental instability: causes and consequences. New York: Oxford University Press, 2003.
- Polat OO, Kaya B. Changes in cranial base morphology in different malocclusions. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10: 216-221.
- Popat H, Richmond S, Marshall D, Rosin PL. Three-dimensional assessment of functional change following Class 3 orthognathic correction--a preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 36-42.
- Pritchard MA, Kola I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 1999; 57: 293-303.
- Proff P, Will F, Bokan I, Fanghanel J, Gedrange T. Cranial base features in skeletal Class III patients. *Angle Orthod* 2008; 78: 433-439.
- Proffit WR, Fields Jr HW, Sarver DM. *Ortodoncia Contemporánea - 5ª Edición*. Editorial Elsevier, 2013.
- Proffit WR, Phillips C: Physiologic responses to treatment and postsurgical stability. In: Proffit WR, White Jr RP, Sarver DM (eds), *Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity*. St Louis: Mosby, 2003; 646-676.
- Proffit WR, White RP, Sarver DM. *Contemporary treatment of dentofacial deformity*. St. Louis, Mosby, 2003.
- Pruzansky S. Craniofacial surgery: the experiment on nature's experiment. Review of three patients operated by Paul Tessier. *Eur J Orthod* 1982; 4: 151-171.

- Pueschel SM, Herndon JH, Gelch MM, Senft KE, Scola FH, Goldberg MJ. Symptomatic atlantoaxial subluxation in persons with Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1984; 4: 682-688.
- Pueschel SM, Scola FH, Perry CD, Pezzullo JC. Atlantoaxial instability in children with Down syndrome. *Pediatr Radiol* 1981; 10: 129-132.
- Pueschel SM, Scola FH, Tupper TB, Pezzullo JC. Skeletal anomalies of the upper cervical spine in children with Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 607-611
- Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics* 1987; 80: 555-560.
- Pueschel, SM. Should children with Down Syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 123-125.
- Puri BK, Singh I. Prevalence of cataract in adult Down's syndrome patients aged 28 to 83 years. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 26.
- Püschel, T. Modularidad e integración morfológica en cráneos humanos: un enfoque morfométrico geométrico. *Int J Morphol*, 32: 299-304.
- Qadir M, Mushtaq M. Cephalometric evaluation of cervical column curvature with respect to sagittal jaw position. *Int J Appl Dent Sci* 2017; 3: 238-242.
- Radcliff KE, Ben-Galim P, Dreiangel N, Martin SB, Reitman CA, Lin JN, Hipp JA. Comprehensive computed tomography assessment of the upper cervical anatomy: what is normal? *Spine J* 2010; 10: 219-29.

- Rajion ZA, Townsend GC, Netherway DJ, Anderson PJ, Yusof A, Hughes T, Shuaib IL, Halim AS, Samsudin AR, David DJ. A three-dimensional computed tomographic analysis of the cervical spine in unoperated infants with cleft lip and palatal cleft. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 513-518.
- Rak D, Muretic Z, Slaj M. Relation between cranial base flexure and position of the jaws. *Coll Antropol* 1997; 21: 539-547.
- Ranawat CS, O'Leary P, Pellicci P, Tsairis P, Marchisello P, Dorr L. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 1979; 61: 1003-1010.
- Rao VM, Bacelar MT. MR imaging of the temporomandibular joint. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14: 761-775.
- Redlund-Johnell I, Pettersson H. Radiographic measurements of the cranio-vertebral region, designed for evaluation of abnormalities in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1984; 25: 23-28.
- Regezi J, Sciubba J. Oral pathology clinical pathologic correlations. 1st ed. In: Regezi, Sciubba, editors. Philadelphia: WB Saunders Co; 1989: 450-451.
- Renna R, Plantone F, Plantone D. Atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1925.
- Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 137: 584-589.
- Richtsmeier JT, Aldridge K, DeLeon VB, Panchal J, Kane AA, Marsh JL, Yan P, Cole TM 3rd. Phenotypic integration of neurocranium and brain. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2006; 30: 360-378.

- Richtsmeier JT, Iii TMC, Lele SR. An invariant approach to the study of fluctuating asymmetry: developmental instability in a mouse model for Down syndrome. En: Slice DE, editor. Modern morphometrics in physical anthropology. Developments in primatology: progress and prospects. New York: Springer, 2005: 187-212.
- Ricketts RM. A foundation for cephalometric communication. Am J Orthod 1960; 46: 330-357.
- Ricketts RM. An overview of computerized cephalometrics. Am J Orthod 1972; 61: 1-28
- Ricketts RM. Perspectives in the clinical application of cephalometrics: The first fifty years. Angle Orthod 1981; 51: 115-50.
- Ricketts RM. Respiratory obstruction syndrome. Am J Orthod. 1968; 54: 495-503.
- Ringqvist M, Walker-Engstrom ML, Tegelberg A, Ringqvist I. Dental and skeletal changes after 4 years of obstructive sleep apnea treatment with a mandibular advancement device: a prospective, randomized study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2003; 124: 53-60.
- Riolo ML. An atlas of craniofacial growth. Ann Arbor, Michigan, University of Michigan Center for Human Growth and Development, 1974.
- Ríos-Rodenas M, de Nova J, Gutiérrez-Díez MP, Feijóo G, Mourelle MR, Garcilazo M, Ortega-Aranegui R. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. J Clin Exp Dent 2015; 7: e153-e158.
- Riquelme I, Manzanal B. Desenvolupament motor del nen amb síndrome de Down i patologia articular associada. Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down 2006; 10: 34-40.

- Roaf R. Scoliosis. Balt. The Williams and Wilkins Company 1966; 98-99.
- Robertson C, Herbison P, Harkness M. Dental and occlusal changes during mandibular advancement splint therapy in sleep disordered patients. *Eur J Orthod* 2003; 25: 371–376.
- Rocabado M, Tapia V. Radiographic study of the craniocervical relation in patients under orthodontic treatment and the incidence of related symptoms. *Cranio* 1987; 5: 36-42.
- Roche AF, Seward FS, Sunderland S. Growth changes in the mongoloid head. *Acta Pediatr Scand* 1961a; 50: 133-140.
- Roche AF, Seward FS, Sunderland S. Nonmetrical observations on cranial roentgenograms in mongolism. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961b; 85: 659-662.
- Roche AF. The cranium in mongolism. *Acta Neurol Scand* 1966; 42: 62-78.
- Roizen NJ, Patterson D. Down’s syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1281-1289.
- Rojas CA, Hayes A, Bertozzi JC, Guidi C, Martinez CR. Evaluation of the C1-C2 articulation on MDCT in healthy children and young adults. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1388-1392.
- Roper RJ, VanHorn JF, Cain CC, Reeves RH. A neural crest deficit in Down syndrome mice is associated with deficient mitotic response to Sonic hedgehog. *Mech Dev* 2009; 126: 212-219.
- Rosa L, Moraes L. Relation between the craniocervical cephalometric analysis and class I, II and III skeletal patterns in young subjects. *Braz Dent Sci* 2012; 15: 53-60.

- Rose E, Staats R, Virchow C, Jonas IE. A comparative study of two mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2002; 24: 191-198.
- Rothstein T, Yoon-Tarlie C. Dental and facial skeletal characteristics and growth of males and females with Class II, division 1 malocclusion between the ages of 10 and 14 (revisited)—part I: characteristics of size, form, and position. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; 117: 320-332.
- Roy M, Baxter M, Roy A. Atlantoaxial instability in Down syndrome—guidelines for screening and detection. *J R Soc Med* 1990; 83: 433-435.
- Rubin RM. Mode of respiration and facial growth. *Am J Orthod* 1980; 504-510.
- Rush PJ, Berbrayer D, Reilly BJ. Basilar impression and osteogenesis imperfecta in a three-year-old girl: CT and MRI. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 142-143.
- Russell BG, Kjaer I. Tooth agenesis in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 466-471.
- Saccucci M, Tettamanti L, Mummolo S, Polimeni A, Festa F, Tecco S. Scoliosis and dental occlusion: a review of the literature. *Scoliosis* 2011; 29; 6:15.
- Samartzis DD, Herman J, Lubicky JP, Shen FH. Classification of congenitally fused cervical patterns in Klippel-Feil patients: Epidemiology and role in the development of cervical spine-related symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: E798-804.
- Sander F, Wichelhaus A: Skelettale und dentale Veränderungen bei der Anwendung der Vorschubdoppelplatte. *Fortschr Kieferorthop* 1995, 56: 127-139.

- Sandikcioglu M, Skov S , Solow B. Atlas morphology in relation to craniofacial morphology and head posture. *Eur J Orthod* 1994; 16: 96-103.
- Sanggarnjanavanich S, Sekiya T, Nomura Y, Nakayama T, Hanada N, Nakamura Y. Cranial base morphology in adults with skeletal Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 146: 82-91.
- Savjani D, Wertheim D, Edler R. Change in cranio-cervical angulation following orthognathic surgery. *Eur J Orthod* 2005; 27: 268-273.
- Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg* 1997; 86: 950-960.
- Sayin MO, Turkkahraman H. Cephalometric evaluation of nongrowing females with skeletal and dental Class II, division 1 malocclusion. *Angle Orthod* 2005; 75: 656-660.
- Scarfe WC, Farman AG. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am* 2008; 52: 707-730, v.
- Schiffer KH, Strubel H. On the disorders of the development mechanism of the skull in mongolism and other constitutional abnormalities. *Nervenarzt* 1960; 20; 31: 340-351.
- Schneck CD: Anatomy, mechanics, and imaging of spinal injury. In: Kirshblum S, Campagnolo D, Delisa JA, eds. *Spinal Cord Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 43-48.
- Schulze RK. CBCT special issue. *Dentomaxillofac Radiol* 2015; 44: 20140380.
- Schwarting S, Huebers U, Heise M, Schlieper J, Hauschild A. Position paper on the use of mandibular advancement devices in

adults with sleep-related breathing disorders. *Sleep Breath* 2007;11: 125-126.

- Schwartz, A. M. Kopfhaltung und Kiefer. *Zeitschrift für Stomatologie* 1926; 24: 669-774.
- Scully C, Van Bruggen W, Diz P, Casal B, Porter S, Davison MF. Down syndrome: lip lesions (angular stomatitis and fissures) and *Candida albicans*. *Br J Dermatol* 2002; 147: 37-40.
- Scully C. Down syndrome: aspects of dental care. *J Dent* 1976; 4: 167-174.
- Séguin E. *Traitement moral, l'hygiène et l'éducation des idiots*. JB Bailliere, Paris, 1846.
- Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, Bull MJ: Cervical-spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60: 649-652.
- Seren E, Akan H, Toller MO, Akyar S. An evaluation of the condylar position of the temporomandibular joint by computerized tomography in Class III malocclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994; 105: 483-488.
- Sgouros S, Hockley AD, Goldin JH, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in craniosynostosis. *J Neurosurg* 1999; 91: 617-625.
- Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down Syndrome. *Angle Orthod* 2000; 70: 290-296.
- Shapiro B, Gorlin R, Redman R, Bruhl H. The palate and Down's syndrome. *N Engl J Med* 1967; 276: 1460-1463.
- Shapiro B. Amplified developmental instability in Down's syndrome. *Ann Hum Genet* 1975; 38: 429-437.

- Shapiro B. Down syndrome—a disruption of homeostasis. *Am J Med Genet* 1983; 14: 241-269.
- Shapiro B. Prenatal dental anomalies in Mongolism: Comments on the Basis and Implications of variability. *Ann NY Acad Sci* 1970; 171: 562-577.
- Shapiro BL. Development of human autosomal aneuploid phenotypes (with an emphasis on Down syndrome). *Acta Zool Fennica* 1992; 191: 97-105.
- Showfety K, Vig P, Matteson S, Phillips C. Associations between the postural orientation of sella-nasion and skeletodental morphology. *Angle Orthod* 1987; 57: 99-112.
- Silva Jesuino FA, Valladares-Neto J. Craniofacial morphological differences between Down syndrome and maxillary deficiency children. *Eur J Orthod* 2013; 35: 124-130.
- Singh G. Ortodoncia: diagnóstico y tratamiento. Editorial AMOLCA, Caracas, 2009.
- Singh GD, McNamara JA Jr, Lozanoff S. Allometry of the cranial base in prepubertal Korean subjects with Class III malocclusions. Finite-element morphometry. *Angle Orthod* 1999; 69: 507-514.
- Smith GF, Berg JM. Síndrome de Down. Edición española. Editorial Médica y Técnica, s.a. Barcelona 1978.
- Smoker W, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 1123-1145.
- Smoker WR, Keyes WD, Dunn VD, Menezes AH. MRI versus conventional radiologic examinations in the evaluation of the craniovertebral and cervicomedullary junction. *Radiographics* 1986; 6: 953-994.

- Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 1994; 14: 255-277.
- Solano E. Mecanismos de crecimiento cráneo facial. *Rev Española Ortod* 1986; 16: 19-35.
- Solow B, Greve E. Cranio-cervical angulation and nasal respiratory resistance. En: McNamara JA Jr, ed. *Naso-respiratory Function and Craniofacial Growth. Monograph No. 9, Craniofacial Growth Series.* Ann Arbor, Mich: Center for Human Growth and Development, The University of Michigan; 1979: 87-119.
- Solow B, Kreiborg S. Soft-tissue stretching: a possible control factor in craniofacial morphogenesis. *Scand J Dent Res* 1977; 85: 505-507.
- Solow B, Ovesen J, Nielsen PW, Wildschiodtz G, Tallgren A. Head posture in obstructive sleep apnea. *Eur J Orthod* 1993; 15: 107-114.
- Solow B, Sandham A. Cranio-cervical posture: a factor in the development and function of the dentofacial structures. *Eur J Orthod* 2002; 24: 447-456.
- Solow B, Siersbaek-Nielsen S, Greve E. Airway adequacy, head posture, and craniofacial morphology. *Am J Orthod* 1984; 86: 214-223.
- Solow B, Siersbaek-Nielsen S. Cervical and craniocervical posture as predictors of craniofacial growth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 101: 449-458.
- Solow B, Siersbaek-Nielsen S. Growth changes in head posture related to craniofacial development. *Am J Orthod* 1986; 89: 132-140.
- Solow B, Sonnesen L. Head posture and malocclusions. *Eur J Orthod* 1998; 20: 685-693.

- Solow B, Tallgren A. Dentoalveolar morphology in relation to cranio-cervical posture. *Angle Orthod* 1977; 47: 157-164.
- Solow B, Tallgren A. Head posture and craniofacial morphology. *Am J Phys Anthropol* 1976; 44: 417-436.
- Sonnesen L, Jensen KE, Petersson AR, Petri N, Berg S, Svanholt P. Cervical vertebral column morphology in patients with obstructive sleep apnoea assessed using lateral cephalograms and cone beam CT. A comparative study. *Dentomaxillofac Radiol* 2013; 42: 20130060.
- Sonnesen L, Kjær I. Anomalies of the cervical vertebrae in patients with skeletal Class II malocclusion and horizontal maxillary overjet. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008a; 133: 188. e15–188.e20.
- Sonnesen L, Kjaer I. Cervical column morphology in patients with skeletal Class III malocclusion and mandibular overjet. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007a; 132: 427–e12.
- Sonnesen L, Kjaer I. Cervical column morphology in patients with skeletal open bite. *Orthod Craniofac Res* 2008b; 11: 17-23.
- Sonnesen L, Kjaer I. Cervical vertebral body fusions in patients with skeletal deep bite. *Eur J Orthod* 2007b; 29: 464-470.
- Sonnesen L, Pedersen C, Kjær I. Cervical column morphology related to head posture, cranial base angle and condylar malformation. *Eur J Orthod* 2007; 29: 398-403.
- Sorimachi Y, Iizuka H, Ara T, Nishinome M, Iizuka Y, Nakajima T, Takagishi K. Atlanto-axial joint of atlanto-axial subluxation patients due to rheumatoid arthritis before and after surgery: morphological evaluation using CT reconstruction. *Eur Spine J* 2011; 20: 798-803.
- Sorolla JP. Anomalías Craneofaciales. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21: 5-15.

- Spender Q, Stein A, Dennis J, Reilly S, Percy E, Cave D. An exploration of feeding difficulties in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 681-694.
- Sperber GH. Craniofacial development. Hamilton: BC Decker Inc 2001; 82-85.
- Spitzer R, Rabinowitch JY. Study of abnormalities of skull, teeth, and lenses in mongolism. *Can Med Assoc J* 1961; 84: 567-572.
- Spitzer R. Development anomalies in teeth and skull in mental defectives. *Int Dent J* 1963; 3: 678-683.
- Spitzer R. Observations on congenital dentofacial disorders in mongolism and microcephaly. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1967; 24: 325-332.
- Starbuck J, Reeves RH, Richtsmeier J. Morphological integration of soft-tissue facial morphology in Down Syndrome and siblings. *Am J Phys Anthropol* 2011; 146: 560-568.
- Starbuck JM, Cole TM 3rd, Reeves RH, Richtsmeier JT. The Influence of trisomy 21 on facial form and variability. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2861-2872.
- Starbuck JM, Cole TM 3rd, Reeves RH, Richtsmeier JT. Trisomy 21 and facial developmental instability. *Am J Phys Anthropol* 2013; 151: 49-57.
- Stark A. Dentistry: Down syndrome advances in biomedicine and behavioral sciences. In: Rynders JE. editor. Cambridge, MA 1982: 198-203.
- Sterling ES. Oral and dental considerations in Down syndrome. In: Lott I, McCoy E, editors. Down syndrome advances in medical care. New York: Wiley-Liss; 1992: 135-145.

- Suarez-Quintanilla J, Biedma BM, Rodriguez MQ, Mora MT, Cunqueiro MM, Pazos MA. Cephalometrics in children with Down's syndrome. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 635-643.
- Sundareswaran S, Thirumoorthy SN. Anterior cranial base features in skeletal Class III patients with maxillary recession: a cephalometric study. *Orthodontics (Chic)* 2012; 13: e105-e115.
- Suri S, Tompson BD, Cornfoot L. Cranial base, maxillary and mandibular morphology in Down syndrome. *Angle Orthod* 2010: 861-869.
- Takagi Y, Gamble JW, Proffit WR, Christensen RL: Postural change of the hyoid bone following osteotomy of the mandible. *J Oral Surg* 1967; 23: 688e692.
- Tassone JC, Duey-Holtz A. Spine concerns in the Special Olympian with Down syndrome. *Sports Med Arthrosc* 2008; 16: 55-60.
- Tecco S, Festa F, Tete S, Longhi V, D'Attilio M. Changes in head posture after rapid maxillary expansion in mouth-breathing girls: a controlled study. *Angle Orthod* 2005; 75: 171-176.
- Tecco S, Festa F. Cervical spine curvature and craniofacial morphology in an adult Caucasian group: a multiple regression analysis. *Eur J Orthod* 2007a; 29: 204-209.
- Tecco S, Caputi S, Festa F. Evaluation of cervical posture following palatal expansion: A 12-month follow-up controlled study. *Eur J Orthod* 2007b; 29: 45-51.
- The American Dental Association Council on Scientific Affairs. The use of cone-beam computed tomography in dentistry: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2012; 143: 899-902.
- Thiesen G, Pletsch G, Zastrow MD, do Valle CV, do Valle-Corotti KM, Patel MP, Conti PC.. Comparative analysis of the anterior and

- posterior length and deflection angle of the cranial base, in individuals with facial pattern I, II and III. *Dental Press J Orthod* 2013; 18: 69-75.
- Timothy J, Towns G, Girn HS. Cervical spine injuries. *Current Orthopaedics* 2004; 18: 1-6.
 - Torres R. *La Columna Cervical. Tomo 1 - Evaluación Clínica y Aproximaciones Terapéuticas*. Editorial Medica Panamericana, Madrid, 2008.
 - Townsend GC. Dental crown variants in children and young adults with Down syndrome. *Acta Odontol Pediat Doc* 1986; 7: 35-39.
 - Townsend GC. Fluctuating dental asymmetry in Down's syndrome. *Aust Dent J* 1983; 28: 39-44.
 - Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 317-323.
 - Tubbs RS. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 689-692.
 - Tweed Ch. The diagnostic facial triangle in the control of treatment objectives. *Am J Orthod* 1969; 55: 651-657.
 - Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down Syndrome: A review. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 204-212.
 - Uong EC, McDonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, Schwab RJ, Pack AI, Arens R. Magnetic resonance imaging of the upper airway in children with Down syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 731-736.

- van Marrewijk DJ, van Stiphout MA, Reuland-Bosma W, Bronkhorst EM, Ongkosuwito EM. The relationship between craniofacial development and hypodontia in patients with Down syndrome. *Eur J Orthod* 2016; 38: 178-183.
- Vangilder JC, Menezes AH, Dolan KD. *The craniovertebral junction and its abnormalities*. Futura Publishers, New York, NY, 1987.
- Varrela J. Early developmental traits in Class II malocclusion. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 375-377.
- Venail F, Gardiner Q, Mondain M. ENT and speech disorders in children with Down's Syndrome: an overview of pathophysiology, clinical features, treatments, and current management. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 83-791.
- Vicente A, Bravo-González LA, López-Romero A, Muñoz CS, Sánchez-Meca J. Craniofacial morphology in down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 16;10: 19895.
- Vig PS, Rink JF, Showfety KJ. Adaptation of head posture in response to relocating the center of mass: a pilot study. *Am J Orthod* 1983; 83: 138-42.
- Vig PS, Showfety KJ, Phillips C. Experimental manipulation of head posture. *Am J Orthod* 1980; 77: 258-268.
- Vigild M. Prevalence of malocclusion in mentally retarded young adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985; 13: 183-184.
- Visscher CM, Huddleston Slater JJ, Lobbezoo F, Naeije M. Kinematics of the human mandible for different head postures. *J Oral Rehabil.* 2000; 27: 299-305.
- von Treuenfels H. Orofaziale Dyskinesien als Ausdruck einer gestörten Wechselbeziehung von Atmung, Verdauung und Bewegung. *Fortschr Kieferorthop* 1985; 46: 191-206.

- Von Torklus D, Gehle W. The upper cervical spine. Regional anatomy, pathology and traumatology. In: Georg Thieme Verlag (ed). A systemic radiological atlas and textbook. Grune & Stratton, New York 1972; 1-9.
- Wackenheim A. Roentgen diagnosis of the craniovertebral region. New York, NY: Springer-Verlag, 1974.
- Wagner GP, Altenberg L. Perspective: complex adaptations and the evolution of evolvability. *Evolution* 1996; 50: 967-976.
- Wang X, Gong X, Yu Z, Gao X, Zhao Y. Follow-up study of dental and skeletal changes in patients with obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome with long-term treatment with the Silensor appliance. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2015; 147: 559-565.
- Watanabe M, Yamaguchi T, Maki K. Cervical vertebra morphology in different skeletal classes. A three-dimensional computed tomography evaluation. *Angle Orthod* 2010; 80: 719-24.
- Watson DH, Trott PH. Cervical headache: an investigation of natural head posture and upper cervical flexor muscle performance. *Cephalalgia* 1993; 13: 272-284; discussion 232.
- Webster S, de Wreede R. Embriología. Lo esencial de un vistazo. Editorial Panamericana, Madrid, 2013.
- Weiss, P.H. Osteología Cultural. Prácticas cefálicas. Vol 2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 1961.
- Wenzel A, Henriksen J, Melsen B. Nasal respiratory resistance and head posture: effect of intranasal corticosteroid (Budesonide) in children with asthma and perennial rhinitis. *Am J Orthod* 1983; 84: 422-426.
- Wenzel A, Williams S, Ritzau M. Changes in head posture and nasopharyngeal airway following surgical correction of mandibular prognathism. *Eur J Orthod* 1989a; 11: 37-42,

- Wenzel A, Williams S, Ritzau M: Relationships of changes craniofacial morphology, head posture, and nasopharyngeal airway size following mandibular osteotomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989b; 96: 138-143.
- White KS, Ball WS, Prenger EC, Patterson BJ, Kirks DR. Evaluation of the craniocervical junction in Down syndrome: correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging. *Radiology* 1993; 186: 377-382.
- Wilhelm BM, Beck FM, Lidral AC, Vig KW. A comparison of cranial base growth in Class I and Class II skeletal patterns. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 401-405.
- Willmore KE, Klingenberg CP, Hallgrímsson B. 2005. The relationship between fluctuating asymmetry and environmental variance in Rhesus macaque skulls. *Evolution* 2005; 59: 898-909.
- Willmore KE, Young NM, Richtsmeier JT. Phenotypic variability: its components, measurements and underlying developmental processes. *Evol Biol* 2007; 34: 99-120.
- Willmore KE, Zelditch ML, Young N, Ah-Seng A, Lozanoff S, Hallgrímsson B. Canalization and developmental stability in the Brachyrrhine mouse. *J Anat* 2006; 208: 361-372.
- Winnberg A, Pancherz H, Westesson PL. Head posture and hyomandibular function in man: a synchronized electromyographic and videofluorographic study of the open-close-clench cycle. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; 94: 393-404.
- Wolansky L, Rajaraman V, Seo C, Patel N, Kazmi K, Doddakashi S, Siegel S. The lateral atlanto-dens interval: normal range of asymmetry. *Emerg Radiol* 1999; 6: 290-293.
- Woodside DG, Linder-Aronson S. The channelization of upper and lower anterior face heights compared to population standard in males between ages 6 to 20 years. *Eur J Orthod* 1979; 1: 25-40.

- Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80: F49-53.
- Yagci A, Uysal T, Usumez S, Orhan M. Effects of modified and conventional facemask therapies with expansion on dynamic measurement of natural head position in Class III patients. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2011; 140: e223–231.
- Yamazaki M, Someya Y, Aramomi M, Masaki Y, Okawa A, Koda M. Infection-related atlantoaxial subluxation (Grisel syndrome) in an adult with Down syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: E156-160.
- Young NM, Hu D, Lainoff AJ, Smith FJ, Diaz R, Tucker AS, Trainor PA, Schneider RA, Hallgrimsson B, Marcucio RS. Embryonic bauplans and the developmental origins of facial diversity and constraint. *Development* 2014; 141: 1059-1063.
- Young NM. Function, ontogeny and canalization of shape variance in the primate scapula. *J Anat* 2006; 209: 623-636.
- Yow M. An overview of oral appliances and managing the airway in obstructive sleep apnea. *Semin Orthod* 2009; 15: 88-93.
- Zafar H. Integrated jaw and neck function in man. Studies of mandibular and head-neck movements during jaw opening-closing tasks. *Swed Dent J Suppl* 2000; 1-41.
- Zárate N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1718-1724.
- Zelditch ML, Lundrigan BL, Garland T. Developmental regulation of skull morphology. I. Ontogenetic dynamics of variance. *Evol Dev* 2004; 6: 194-206.

- Zhao Y, Zeng XL, Fu MK, Huang XZ. The relationship between the changes of upper airway and genioglossus muscle activity after the treatment with Snoreguard. *Chin J Stomatol* 2003; 38: 377-380.
- Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 237-246.