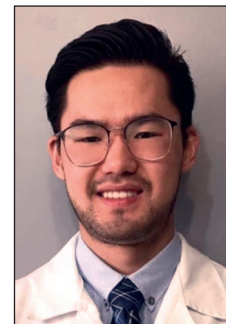


Tendencias clínico-epidemiológicas y factores de riesgo asociados a craneosinostosis sindrómica y no sindrómica

Clinical-epidemiological trends and risk factors associated with syndromic and non-syndromic craniosynostosis



Fukumoto-Inukai K.A.

Kenzo A. FUKUMOTO-INUKAI*, Hernando A. VÁZQUEZ-SÁNCHEZ**, Nancy A. MOLINA-MENDOZA*, Víctor H. GARZÓN-ORTEGA*, Carlos A. MORALES-MORALES**, Héctor O. MALAGÓN-HIDALGO***

Resumen

Abstract

Introducción y objetivo. La craneosinostosis es una condición en la que una o más suturas del cráneo se cierran prematuramente. Esto altera la forma del cráneo, limita el crecimiento adecuado del cerebro, provoca un aumento de la presión intracraneal y puede afectar el desarrollo cognitivo si no se trata a tiempo.

El objetivo del presente estudio es presentar las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con craneosinostosis sindrómica y no sindrómica atendidos en un centro de referencia en Ciudad de México, destacando los factores de riesgo relacionados.

Material y método. Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes con craneosinostosis sindrómica y no sindrómica atendidos entre noviembre de 2018 y julio de 2024. Se recopilaron datos clínicos y factores de riesgo y se incluyeron 98 controles para casos de craneosinostosis no sindrómica. Los datos fueron analizados con SPSS.

Resultados. Se analizaron 92 casos: 35 no sindrómicos y 57 sindrómicos. En ambos grupos predominó el sexo femenino. En craneosinostosis no sindrómica, la morfología craneal más frecuente fue la plagiocefalia anterior (51.4%), seguida de la plagiocefalia posterior y la trigonocefalia (14.3% cada una). La sinostosis coronal fue la más común (54.2%), seguida por la sinostosis de la sutura metópica y lambdaidea (14.3% cada uno).

Los factores de riesgo significativos fueron cesárea no electiva ($p=0.003$), infecciones durante el embarazo ($p < 0.001$), consumo de antibióticos durante el embarazo ($p < 0.001$), presencia de complicaciones obstétricas ($p < 0.001$), y diabetes gestacional ($p = 0.005$).

En casos sindrómicos, el síndrome de Crouzon fue el más frecuente (54.4%), seguido del de Apert (29.8%). El 40% de los casos presentó alteraciones genéticas, principalmente en el gen FGFR2 (36.9%).

Conclusiones. La craneosinostosis sindrómica y no sindrómica presentan diferencias clínicas y epidemiológicas. La plagiocefalia anterior es la morfología más frecuente en casos no sindrómicos, mientras que la braquicefalia predomina en los casos sindrómicos. Los factores de riesgo en los casos no sindrómicos subrayan la importancia de la prevención prenatal. La alta incidencia de síndromes como Crouzon y Apert resalta la necesidad de realizar estudios genéticos para confirmación del diagnóstico.

Background and objective. Craniosynostosis is a condition in which one or more sutures in the skull close prematurely. This alters the shape of the skull, limits proper brain growth, causes increased intracranial pressure, and can affect cognitive development if not treated promptly.

The aim of our study is to present the epidemiological and clinical characteristics of patients with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis treated at a referral center in Mexico City, highlighting related risk factors.

Methods. Retrospective, cross-sectional, descriptive study was conducted on patients with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis treated between November 2018 and July 2024. Clinical data and risk factors were collected and a total of 98 controls were included for cases of nonsyndromic craniosynostosis. Data were analyzed using SPSS.

Results. A total of 92 cases were analyzed: 35 nonsyndromic and 57 syndromic. In both groups, there was a predominance of female patients. In nonsyndromic craniosynostosis, the most common cranial morphology was anterior plagiocephaly (51.4%), followed by posterior plagiocephaly and trigonocephaly (14.3% each). Coronal synostosis was the most prevalent (54.2%), followed by metopic and lambdoid synostosis (14.3% each).

Significant risk factors included non-elective cesarean delivery ($p=0.003$), infections during pregnancy ($p < 0.001$), antibiotic use during pregnancy ($p < 0.001$), presence of obstetric complications ($p < 0.001$), and gestational diabetes ($p = 0.005$).

In syndromic cases, Crouzon syndrome was the most frequent (54.4%), followed by Apert syndrome (29.8%). Genetic alterations were present in 40% of the cases, primarily involving the FGFR2 gene (36.9%).

Conclusions. Syndromic and nonsyndromic craniosynostosis present distinct clinical and epidemiological differences. Anterior plagiocephaly is the most common morphology in nonsyndromic cases, whereas brachycephaly predominates in syndromic cases. The risk factors identified in nonsyndromic cases underscore the importance of prenatal prevention. The high incidence of syndromes such as Crouzon and Apert highlights the need for genetic studies to confirm the diagnosis.

Palabras clave Craneosinostosis, Craneosinostosis sindrómica, Craneosinostosis no sindrómica, Factores de riesgo, Epidemiología.

Nivel de evidencia científica

5c Diagnóstico

Recibido (esta versión)

17 octubre / 2024

Aceptado

25 diciembre / 2024

Key words Craniosynostosis, Syndromic craniosynostosis, Non-syndromic craniosynostosis, Risk factors, Epidemiology.

Level of evidence

5c Diagnostic

Received (this version)

October 17 / 2024

Accepted

December 25 / 2024

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.

Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Médico Pasante Servicio Social, Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

** Médico Residente de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

*** Cirujano Plástico, Alta Especialidad en Cirugía Craneofacial, Jefe de la Clínica de Craneofacial.

Introducción

La craneosinostosis (CS) es una condición en la que una o más suturas del cráneo se cierran prematuramente. Esto altera la forma del cráneo, limita el crecimiento adecuado del cerebro, provoca un aumento de la presión intracraneal y puede afectar el desarrollo cognitivo si no se trata a tiempo.⁽¹⁻³⁾

Esta patología tiene una prevalencia de 1/2000-2.500 nacidos vivos y es más frecuente en el sexo masculino.⁽⁴⁾ La craneosinostosis no sindrómica (CSNS) tiene una prevalencia de 0.4-1 por cada 1.000 nacidos vivos y es la más frecuente hasta en el 75% de los casos.⁽⁵⁾ Entre las CSNS, se ha reportado que la sinostosis sagital, o escafocefalia, es la más frecuente, representando hasta el 45% de los casos. En segundo lugar se encuentra la sinostosis coronal, que afecta hasta el 25% de los casos, siendo la forma unilateral (plagiocefalia unilateral) predominante sobre la bilateral (braquicefalia). En tercer lugar, la sinostosis metópica, o trigonocefalia se ha reportado en hasta en un 20% de los casos. Por último, la sinostosis de la sutura lambdoidea es la menos frecuente, con una incidencia de menos del 5% de los casos, siendo la forma unilateral (plagiocefalia posterior) la más común.⁽⁶⁾ La CSNS generalmente está asociada a sinostosis de una sola sutura, por lo que la morfología craneal es más predecible en estos pacientes.^(2,3) Entre los factores de riesgo asociados a la CSNS actualmente reportados en la literatura, se incluyen los antecedentes heredofamiliares y diversos factores prenatales y perinatales. Estos últimos abarcan la presencia de infecciones durante el embarazo, el uso de ciertos antibióticos, la administración de inductores de fertilidad como el citrato de clomifeno, el consumo de análogos hormonales y la exposición a teratógenos. Otros factores de riesgo identificados son: ser primigesta, presentar complicaciones obstétricas, nacer por cesárea de emergencia, tener un embarazo múltiple, ser diagnosticada con diabetes gestacional, experimentar bajo peso al nacer y contar con una edad materna avanzada durante el embarazo.⁽⁷⁻⁹⁾

Por su parte, la craneosinostosis sindrómica (CSS) es una afección mucho menos frecuente que la CSNS.⁽¹⁰⁾ La prevalencia de la CSS varía del 9-31% de todos los casos de craneosinostosis.^(2,3) La presencia de CS forma parte del síndrome, lo que implica que a menudo se presente junto con otras anomalías en la cara, el tronco o las extremidades. Este tipo de CS suele ser compleja, afectando a varias suturas del cráneo, lo que resulta en una morfología craneal más deformada y dificulta el diagnóstico preciso del tipo de CS. Debido a esta morfología craneal, los pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar aumento de presión intracraneal, lo que

puede llevar a complicaciones neurológicas. Los pacientes con CSS son considerablemente más complejos de atender, ya que requieren un enfoque multidisciplinario para abordar de manera efectiva todas sus necesidades.

Según la literatura, el Síndrome de Crouzon es el más frecuente relacionado con esta entidad, seguido del Síndrome de Apert, el Síndrome de Pfeiffer y el Síndrome de Saethre-Chotzen.^(7,8) En cuanto a los factores de riesgo reportados en la literatura, hasta en un 30% de los casos de CSS se explica la etiología de esta entidad asociada a factores genéticos, siendo los genes FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFN1, MSX2 y RAB23 los más frecuentemente reportados en la literatura.⁽⁸⁻¹¹⁾

Nuestro objetivo es presentar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con CSS y CSNS atendidos en nuestro centro hospitalario en la Ciudad de México (México), resaltando los factores de riesgo asociados a estas entidades y hacer una comparativa con la literatura reportada a nivel internacional.

Material y método

Diseñamos un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de tipo casos y controles para los casos de CSNS, abarcando el periodo desde noviembre de 2018 hasta julio de 2024 en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México (México).

En los criterios de inclusión consideramos: pacientes con diagnóstico confirmado de CS sindrómica o no sindrómica determinado mediante un examen clínico neurológico, radiografía de cráneo (frontal y perfil) y tomografía computarizada del cerebro. Incluimos pacientes con CSS que contarán con un estudio genético, así como aquellos con expediente clínico completo y seguimiento adecuado. Para evaluar los factores de riesgo relacionados con la CS no sindrómica seleccionamos 98 controles (2.8 controles por cada caso).

Las variables evaluadas en pacientes con CSNS incluyeron: edad actual y género del paciente, tipo de CS diagnosticada, así como el número y la sutura craneal afectada. También recopilamos datos maternos y antecedentes prenatales tales como la edad gestacional, ser primigesta, presencia de embarazo múltiple, peso al nacer, vía de nacimiento, presencia de complicaciones obstétricas, consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo, presencia de infecciones y consumo de antibióticos durante el embarazo, edad materna al momento de la concepción y enfermedades asociadas durante el embarazo, como diabetes gestacional.

Las variables evaluadas en pacientes con CSS incluyeron: edad actual y género del paciente, tipo de síndrome

más frecuente, morfología craneal más común asociada al síndrome, presencia o ausencia de estudio genético alterado y gen afectado.

Obtuvimos la información clínica de las historias clínicas, y recopilamos los antecedentes epidemiológicos mediante entrevistas personales o telefónicas con las madres de los pacientes y los controles. La recolección de datos para los casos (revisión de historias clínicas y entrevistas) y para los controles fue realizada por el mismo investigador.

Para el análisis estadístico empleamos el test de Chi-cuadrado para analizar variables categóricas no paramétricas y el test de Mann-Whitney U para variables continuas. Presentamos los datos descriptivos en forma de porcenta-

jes o medidas de posición y dispersión, dependiendo de la escala de medición de la variable. Establecimos un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$. Guardamos y analizamos los datos estadísticos utilizando el software SPSS versión 29.

Resultados

Evaluamos 112 pacientes con diagnóstico de CSS y CSNS en nuestro centro, de los cuales 92 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Analizamos 35 casos de CSN y 57 casos de CSS.

Craneosinostosis no síndrómica

Consideramos 35 pacientes como casos de CSNS. Los controles evaluados fueron 98 pacientes, lo que corresponde a un promedio de 2.8 controles por cada caso.

Entre los 35 casos de CSNS, 24 pacientes (70.6%) eran mujeres y 11 (32.4%) hombres, con una mediana de edad de 7.5 ± 1.8 años. La morfología craneal más frecuente fue la plagiocefalia anterior, observada en 18 casos (51.4%), seguida de plagiocefalia posterior y trigonocefalia con 5 casos (14.3%) cada una. La plagiocefalia posicional y la escafocefalia se presentaron en 3 casos (8.6%) cada una, mientras que la braquicefalia se presentó en 1 caso (2.9%).

En cuanto a las suturas craneales afectadas, la sutura coronal fue la más afectada con 19 casos (54.2%), seguida de la sutura frontal o metópica con 5 casos (14.3%), la sutura lambdoidea con 5 casos (14.3%), la sutura sagital con 3 casos (8.6%) y sin afección de suturas en 3 casos

Tabla I. Variables sociodemográficas de casos (CSNS)* y controles

Variable	Casos (CSNS) (n=35; 50%)	Controles (Sin enfermedad) (n=98; 50%)	Valor p
Edad, media (DS)	7.5 ± 1.8	7.5 ± 4	0.365
Género	-	-	0.021
Hombre, n (%)	11 (32.4)	53 (54.1)	
Mujer, n (%)	24 (70.6)	45 (45.9)	
Tipo de craneosinostosis, n (%)	-	-	
Plagiocefalia anterior	18 (51.4)	-	
Plagiocefalia posterior	5 (14.3)	-	
Trigonocefalia	5 (14.3)	-	
Plagiocefalia posicional	3 (8.6)	-	
Escafocefalia	3 (8.6)	-	
Braquicefalia	1 (2.9)	-	
Sutura afectada, n (%)	-	-	
Coronal	19 (54.2)	-	
Frontal o Metópica	5 (14.3)	-	
Lamboidea	5 (14.3)	-	
Sagital	3 (8.6)	-	
Ninguna	3 (8.6)	-	
Número de suturas afectadas, n (%)	-	-	
Ninguna	3 (8.6)	-	
Una	31 (88.6)	-	
Dos o más	1 (2.9)	-	

*CSNS: Craneosinostosis no síndrómica

(8.6%) por ser pacientes con plagiocefalia posicional. Respecto al número de suturas afectadas, 31 pacientes (88.6%) presentaron fusión temprana de una sola sutura craneal, 1 paciente (2.9%) tuvo fusión temprana de dos o más suturas craneales, y 3 pacientes (8.6%) no presentaron fusión temprana de suturas craneales. Presentamos la información demográfica de los pacientes y las características clínicas de la CSNS en la Tabla I.

Factores de riesgo asociados a craneosinostosis no síndrómica

La media de edad materna durante el embarazo en el grupo de casos fue de 27 años (± 6 años), mientras que en el grupo control fue de 29 años (± 5 años). No observamos una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos en cuanto a la edad gestacional ($p = 0.183$). La primiparidad no se asoció como un factor de riesgo significativo ($p = 0.056$), y los embarazos múltiples tampoco mostraron una asociación significativa ($p = 0.459$). El peso al nacer fue adecuado en la mayoría de los pacientes en ambos grupos, con un 91.4% en el grupo de casos y un 90.8% en el grupo control, sin diferencia significativa ($p = 0.914$). El consumo de alcohol ($p = 0.637$) y el tabaquismo ($p = 0.952$) tampoco fueron factores estadísticamente significativos.

En nuestro estudio, destacaron varios factores de riesgo asociados con la craneosinostosis no síndrómica. La presencia de complicaciones obstétricas fue estadísticamente significativa para el grupo de casos ($p < 0.001$), constituyendo un factor asociado con esta condición. La amenaza de aborto fue la complicación más común,

afectando al 37.1% de los casos, seguida de restricción del crecimiento intrauterino (RCI) en 3 pacientes (8.6%), oligohidramnios en 2 pacientes (5.7%) y preeclampsia, doble cordón, distocias y macrosomía fetal en 1 caso (2.9%) cada una.

El nacimiento por cesárea de urgencia también mostró una asociación significativa ($p = 0.003$) siendo un factor de riesgo importante para presentar CSNS, con una incidencia del 77.1% en nuestros casos.

La presencia de infecciones y el consumo de antibióticos durante el embarazo resultaron ser estadísticamente significativos ($p < 0.001$) cada uno. Las comorbilidades durante el embarazo, como la diabetes gestacional, también mostró una significancia estadística en nuestra muestra como factores de riesgo para CS no sindrómica, con valores de $p = 0.005$. Presentamos el resumen de los factores de riesgo asociados a la CS no sindrómica con información de casos y controles en la Tabla II.

Manifestaciones clínicas extra-craneales asociadas a craneosinostosis no sindrómica

En el grupo de pacientes con CSNS observamos diversas alteraciones asociadas, aunque en menor proporción en comparación con los casos de CSS. Un 14.04% de los casos de CSNS no presentaron alteraciones adicionales, lo que sugiere que una parte significativa de estos pacientes no desarrolla complicaciones sistémicas.

Registramos estrabismo en el 7.02% de los casos, al igual que el exoftalmos y la pérdida auditiva conductiva, que afectaron a proporciones similares de pacientes. Identificamos sindactilia en el 8.77% de los pacientes, siendo una de las manifestaciones más comunes dentro de este grupo.

Otras alteraciones, como la otitis media recurrente, soplos cardíacos y algunas menos frecuentes, como la insuficiencia cardíaca, labio y paladar hendido, y el tras-

torno de déficit de atención, estuvieron presentes en el 3.51% de los casos, respectivamente. Además, el hipertiroidismo se presentó en el 1.75% de los casos, mientras que no observamos en esta cohorte de pacientes no sindrómicos algunas alteraciones menos comunes, como el genu valgo, la acidosis tubular renal y el reflujo gastroesofágico.

Tabla II. Factores de riesgo durante el embarazo asociados a CSNS*

Variable	Casos (n=35)	Controles (n=98)	Valor p
Edad gestacional, n (%)	-	-	
Pretérmino	1 (2.9)	14 (14.2)	0.183
Término	33 (94.3)	81 (82.7)	
Postérmino, mediana (Rango)	1 (2.9)	3 (3.1)	
Primigesta, n (%)	-	-	
Sí	18 (51.4)	68 (69.4)	0.056
No	17 (48.6)	30 (30.6)	
Embarazo múltiple, n (%)	-	-	
Sí	3 (8.6)	5 (5.1)	0.459
No	32 (91.4)	93 (94.9)	
Peso adecuado, n (%)	-	-	
Sí	32 (91.4)	89 (90.8)	0.914
No	3 (8.6)	9 (9.2)	
Vía de nacimiento, n (%)	-	-	
Parto natural	8 (22.9)	47 (48)	0.003
Cesárea de urgencia	27 (77.1)	51 (52)	
Tabaquismo, n (%)	-	-	
Sí	1 (2.9)	3 (3.1)	0.952
No	34 (97.1)	95 (96.)	
Alcoholismo, n (%)	-	-	
Sí	2 (5.7)	8 (8.2)	0.637
No	33 (94.3)	90 (91.8)	
Complicaciones obstétricas, n (%)	-	-	
Sí	20 (57.1)	24 (24.5)	<0.001
No	15 (42.9)	74 (75.5)	
Tipo de complicación obstétrica, n (%)	-	-	
Ninguna	13 (37.1)	74 (75.5)	
Amenza de aborto	13 (37.1)	9 (9.2)	
RCI**	3 (8.6)	0 (0.0)	
Preeclampsia	1 (2.9)	9 (9.2)	
Oligohidramnios	2 (5.7)	2 (2)	
Doble cordón	1 (2.9)	2 (2)	
Distocia	1 (2.9)	0 (0.0)	
Macrosomía fetal	1 (2.9)	1 (1)	
Infecciones, n (%)	-	-	
Sí	31 (88.6)	7 (7.1)	<0.001
No	4 (11.4)	91 (92.9)	
Consumo de antibióticos, n (%)	-	-	
Sí	27 (77.1)	6 (6.1)	<0.001
No	8 (22.9)	92 (93.9)	
Edad durante el embarazo media (DS)	27 ± 6	29 ± 5	0.057
Diabetes gestacional n (%)	-	-	
Sí	4 (11.4)	1 (1)	0.005
No	31 (88.6)	97 (99)	

*CSNS: Craneosinostosis no sindrómica; **RCI: Restricción crecimiento intrauterino

Craneosinostosis síndrónica

En nuestro estudio, los pacientes con CSS fueron en total 57 y presentaron una edad promedio de 13.5 ± 8.9 años. Del total de pacientes, 27 eran hombres (47.4%) y 30 mujeres (52.6%).

La morfología craneal predominante fue la braquicefalia con 39 casos (68.4%), seguida de la turricefalia en 14 pacientes (24.6%). Observamos turribraquicefalia en 3 pacientes (5.3%) y plagiocefalia anterior en 1 paciente (1.8%). En cuanto al número de suturas afectadas, la mayoría presentó craneosinostosis complejas con afectación de múltiples suturas. En nuestro estudio, 41 pacientes (71.9%) mostraron sinostosis de dos suturas, 15 (26.3%) tuvieron tres suturas afectadas, y sólo 1 (1.8%) presentó afectación de una sola sutura.

Manifestaciones clínicas extracraneales asociadas a craneosinostosis síndrónica

En pacientes con CSS observamos diferencias en la prevalencia de las alteraciones asociadas entre los distintos síndromes. En el Síndrome de Crouzon, con 31 casos (54.4%), detectamos estrabismo en el 52% de los casos e hipoplasia maxilar en un 94%. La alteración auditiva estuvo presente en el 34.29% de los pacientes y el exoftalmos en el 80%. Otras manifestaciones, aunque menos comunes, incluyeron otitis media recurrente (5.71%), hipertiroidismo (11.43%) y soplos cardíacos (2.86%). También registramos casos aislados de insuficiencia cardíaca y labio y paladar hendido, ambos en un 5.71%.

Por otro lado, en el Síndrome de Apert, con 17 casos (29.8%), la sindactilia fue la manifestación más frecuente, presente en el 90% de los casos, estrabismo en el 84%, y exoftalmos en el 95%. Además, la hipoplasia del tercio medio facial afectó al 42% de los pacientes, mientras que la pérdida auditiva conductiva apareció en el 76%. Los soplos cardíacos se presentaron en el 2.86%, y otras alteraciones, como otitis media recurrente (8.57%) y comunicación interauricular (5.71%), fueron menos comunes.

En los pacientes con síndrome de Pfeiffer, 6 casos (10.5%), la proptosis fue la manifestación más común, presente en el 78% de los casos, seguida de estrabismo en el 55%. La braquidactilia afectó al 16.6% de los pacientes, mientras que la anquilosis de codos y rodillas al 60%. La comunicación interauricular, los soplos cardíacos, la insuficiencia cardíaca (IC) y el labio y paladar hendido (LPH) estuvieron presentes en un 2.86% de los casos cada uno. No obstante, no recogimos otras alteraciones como la pérdida auditiva y la otitis media recurrente en este grupo.

En cuanto al síndrome de Saethre-Chotzen, con 3 casos (5.3%), las manifestaciones fueron menos frecuentes

Tabla III. Variables Sociodemográficas de pacientes con CSS*

Variable	CSS (n=57)
Edad, n (%)	13.5 $\pm$ 8.9 años
Género, n (%)	-
Hombre	27 (47.4)
Mujer	30 (52.6)
Síndrome asociado, n (%)	-
Síndrome de Crouzon	31 (54.4)
Síndrome de Apert	17 (29.8)
Síndrome de Pfeiffer	6 (10.5)
Síndrome de Saethre-Chotzen	3 (5.3)
Tipo de morfología craneal, n (%)	-
Braquicefalia	39 (68.4)
Turricefalia	14 (24.6)
Turribraquicefalia	3 (5.3)
Plagiocefalia anterior	1 (1.8)
Cantidad de suturas afectadas, n (%)	-
Una	1 (1.8)
Dos	41 (71.9)
Tres	15 (26.3)
Tiene estudio genético alterado, n (%)	-
Sí	23 (40.4)
No	34 (59.6)
Gen afectado, n (%)	-
Otro	34 (59.6)
FGFR2	21 (36.9)
FGFR3	0 (0.0)
FGFR1	1 (1.8)
TWIST	1 (1.8)

*CSS: Craneosinostosis síndrónica. FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor.

en general. Frente prominente en el 66.6% de los casos, ptosis palpebral y cruras auriculares prominentes en el 55% y el 58%, respectivamente. La sindactilia fue menos común, afectando al 5% de los pacientes. Recogimos alteraciones como hipertiroidismo, soplos cardíacos, acidosis tubular renal, reflujo gastroesofágico (ERGE), genu valgo y trastorno de déficit de atención (TDA) en un 2.86% cada una.

Respecto al estudio genético, 23 pacientes (40.4%) mostraron alteraciones en su análisis. Entre estos, el gen más frecuentemente afectado fue el FGFR2, identificado en 21 pacientes (36.9%). Otros genes afectados incluyeron FGFR1 y TWIST, cada uno en 1 paciente (1.8%). Por otro lado, el resto de los pacientes (34, 59.6%) no presentaron alteraciones identificables en sus estudios genéticos. Detallamos las variables resumidas de los pacientes con craneosinostosis síndrónica en la Tabla III.

Discusión

La CSS atendida en nuestro hospital representa un 62% del total de casos, mientras que la CSNS corresponde al 38%. Estos resultados difieren de los reportados por Dempsey y col.⁽⁶⁾ quienes indican que la CSNS

es significativamente más común que la CSS. Por otro lado, Greenwood y col.⁽⁵⁾ reportan que los defectos no sindrómicos ocurren en aproximadamente el 75% de los casos. Esta disparidad puede explicarse por el hecho de que nuestro centro hospitalario es uno de los pocos en Latinoamérica que trata una amplia gama de síndromes con alteraciones craneofaciales, incluyendo la craneosinostosis.

Nuestros resultados indican que la craneosinostosis no sindrómica es predominante en mujeres, con un 70.6% de la población afectada. Esto contrasta con el estudio realizado por Peyton Presto y col.⁽¹²⁾ que reporta un predominio masculino en los distintos tipos de craneosinostosis. Además, un estudio de Kalantar-Hormozi y col.⁽¹³⁾ encontró que todos los tipos de craneosinostosis no sindrómica presentaban una mayor prevalencia en hombres, excepto en el caso de la craneosinostosis compleja, que mostraba una distribución equitativa entre ambos sexos.

En nuestra serie, la morfología craneal más común fue la plagiocefalia anterior, observada en 18 pacientes (51.4%) con fusión temprana unilateral. Según Dempsey y col.⁽⁶⁾ la sinostosis de la sutura coronal es la segunda más frecuente después de la sinostosis sagital, representando hasta el 25% de los casos de craneosinostosis no sindrómica. Otros estudios también confirman que la sinostosis coronal es una de las más frecuentes en pacientes con craneosinostosis no sindrómica.^(5,14) Esta prevalencia puede explicarse por el hecho de que los casos de escafocefalia suelen ser derivados a otros institutos donde el manejo lo realizan los neurocirujanos, por lo que los casos que más vemos en nuestro centro son de sinostosis coronal.

Entre los factores de riesgo para la craneosinostosis no sindrómica, el nacimiento por cesárea de urgencia fue el más relevante estadísticamente en nuestra serie, en la que esta situación se debió principalmente a la presencia de doble cordón. Nuestros resultados coinciden con los de Sergesketter y col.⁽⁷⁾ en un estudio en el que evaluaban 80 casos de CS no sindrómica, y encuentran que, en comparación, un 55.5% frente a un 30% de los pacientes control regional habían nacido por cesárea no electiva con una $p < 0.0001$. Por otra parte, Swanson y col.⁽¹⁵⁾ estudian 600 pacientes con CS no sindrómica reportando que la probabilidad de que se realice una cesárea en nacimientos con CS es 1.50 veces mayor en comparación con los datos generales de la población, con un intervalo de confianza del 95% que va de 1.27 a 1.78 y con una significancia estadística de $p < 0.0001$.

Además, observamos una incidencia de infección de vías urinarias durante el embarazo en nuestro estudio del 86%. Aunque es una entidad prevalente durante el embarazo, podría ser un factor subestima-

do en la literatura actual. En un estudio realizado por Singh y col.⁽¹⁶⁾ evaluando 81 pacientes con CSNS y sinostosis de sutura metópica, encontraron complicaciones obstétricas como infecciones de vías urinarias en un 12% de su población de estudio, siendo más alto que en la población general ($p = 0.01$). Por otra parte, según lo reportado por Rowensztein y col.⁽¹⁷⁾ en un estudio en donde evaluaron 59 pacientes como casos de CS no sindrómica y 177 controles, el consumo de antibióticos durante el embarazo se identificó como un factor de riesgo significativo ($OR = 5.13$, IC del 95% 1.57-17.1, $p = 0.001$).

Las complicaciones obstétricas también resultaron ser estadísticamente significativas en nuestra casuística. La amenaza de aborto fue frecuente, afectando al 37.1% de los casos, y encontramos presencia de oligohidramnios en 2 pacientes (5.7%). Otros factores de riesgo incluyeron diabetes gestacional, con una significancia estadística de ($p = 0.005$). En concordancia con lo reportado por Sergesketter y col.⁽⁷⁾ en su estudio, presentaron una mayor incidencia de diabetes gestacional (13.5% frente a 5.0%, $p < 0.0001$) y oligohidramnios (6.1% frente a 1.3%, $p < 0.0001$) en comparación con los controles regionales, apoyando la relevancia de nuestros hallazgos.

En cuanto a las craneosinostosis sindrómicas, el síndrome más frecuentemente asociado a craneosinostosis en nuestra muestra fue el de Crouzon con 31 pacientes (54.4%), seguido por el de Apert en 17 pacientes (29.8%) y el de Pfeiffer en 6 pacientes (10.5%). Estos resultados concuerdan con los reportados por Sawh-Martinez y col.⁽¹¹⁾ e Ibarra-Arce y col.⁽¹⁸⁾ quienes también encontraron una frecuencia de prevalencia similar de estos síndromes. No encontramos en nuestra muestra otros síndromes mencionados en la literatura, como el de Muenke, mientras que observamos síndrome de Saethre-Chotzen en 3 pacientes (5.3%).

El análisis genético en nuestros pacientes reveló que el 40.4% presentaba anomalías genéticas. Estos resultados también son consistentes con los reportados por Passos-Bueno y col.⁽⁸⁾ quienes indican que, hasta el 30% de los casos, pueden estar relacionados con factores genéticos. En nuestro estudio el porcentaje fue incluso mayor, con un 40% asociado a un factor genético.

El gen más frecuentemente afectado fue FGFR2, observado en el 35.1% de los pacientes de nuestra serie con craneosinostosis sindrómica. Esto concuerda con la literatura reportada sobre poblaciones de origen japonés y turco, donde se encuentra la mutación en FGFR2 hasta en un 82% y 72.2% de los pacientes, respectivamente.^(19,20) La afección del gen FGFR2 la vimos principalmente en el Síndrome de Crouzon (11 casos), de Apert (7 casos) y de Pfeiffer (3 casos). El gen FGFR1 lo vimos en 1 caso de

Síndrome de Pfeiffer y el gen TWIST en 1 paciente con Síndrome de Saethre-Chotzen. Estos hallazgos concuerdan con el estudio reportado por Agochukwu y col.⁽²¹⁾ y el de Passos-Bueno y col.⁽⁸⁾ quienes refieren que el gen FGFR2 se encuentra frecuentemente afectado en los mismos síndromes que en nuestro estudio.

Todos estos resultados subrayan la importancia de realizar un diagnóstico genético en pacientes con craneosinostosis síndrómica. Nuestro estudio sugiere la necesidad de un enfoque multidisciplinario que incluya un control y seguimiento prenatal más exhaustivo para identificar y gestionar estos factores de riesgo.

Como limitación de nuestro estudio señalamos el tamaño de la muestra y la falta de información proporcionada por algunos pacientes.

Conclusiones

El análisis que presentamos de 92 casos de craneosinostosis atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México (México), proporciona información valiosa sobre las características epidemiológicas y clínicas de esta condición en nuestra población. La identificación de morfologías craneales específicas, como la plagiocefalia anterior en los casos no síndrómicos y la braquicefalia en los casos síndrómicos, resalta la importancia de un diagnóstico adecuado para proporcionar el manejo quirúrgico correspondiente.

Los factores de riesgo asociados a la craneosinostosis no síndrómica, como la presencia de infecciones y el consumo de antibióticos durante el embarazo, presencia de complicaciones obstétricas y nacimiento por cesárea no electiva, así como las comorbilidades durante el embarazo tales como diabetes gestacional, subrayan la importancia de implementar medidas preventivas y de monitoreo en el cuidado prenatal para evitar la CS no síndrómica. Por otro lado, la alta frecuencia de síndromes como el de Crouzon y Apert en la CS síndrómica, así como el hallazgo elevado de alteraciones genéticas, resaltan la necesidad de realizar estudios genéticos en estos pacientes para la confirmación del diagnóstico.

Este estudio no solo enriquece el conocimiento local sobre la craneosinostosis, sino que también establece una base para futuras investigaciones que podrían explorar la efectividad de diferentes intervenciones. Sugerimos que se adopte un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de estos pacientes, integrando la atención médica, quirúrgica y genética, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo y la calidad de vida de quienes padecen esta condición.

Dirección del autor

Dr. Kenzo Alejandro Fukumoto-Inukai

Correo electrónico: alefuku3009@gmail.com

Bibliografía

1. Neusel C, Class D, Eckert AW, Firsching R, Göbel P, Götz D, et al. Multicentre approach to epidemiological aspects of craniosynostosis in Germany. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 56(9):881-886.
2. Nagaraja S, Anslow P, Winter B. Craniosynostosis. *Clin Radiol*. 2013; 68(3):284-292.
3. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2009; 4(1):21-25.
4. Tønne E, Due-Tønnessen BJ, Wiig U, Stadheim BF, Meling TR, Helseth E, et al. Epidemiology of craniosynostosis in Norway. *J Neurosurg Pediatr*. 2020; 26(1):68-75.
5. Greenwood J, Flodman P, Osann K, Boyadjiev SA, Kimonis V. Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis. *Genet Med*. 2014; 16(4):302-310.
6. Dempsey RF, Monson LA, Maricevich RS, Truong TA, Olarunnipa S, Lam SK, et al. Nonsyndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg*. 2019; 46(2):123-139.
7. Sergesketter AR, Elsamadicy AA, Lubkin DT, Krucoff KB, Krucoff MO, Muh CR. Characterization of Perinatal Risk Factors and Complications Associated With Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2019; 30(2):334-338.
8. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Jehée FS, Fanganiello R, Yeh E. Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Front Oral Biol*. 2008; 12:107-143.
9. Ardalani M, Rafati A, Nejat F, Farazmand B, Majed M, El Khashab M. Risk factors associated with craniosynostosis: a case control study. *Pediatr Neurosurg*. 2012; 48(3):152-156.
10. Heuzé Y, Holmes G, Peter I, Richtsmeier JT, Jabs EW. Closing the Gap: Genetic and Genomic Continuum from Syndromic to Nonsyndromic Craniosynostoses. *Curr Genet Med Rep*. 2014; 2(3):135-145.
11. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg*. 2019; 46(2):141-155.
12. Presto P, Collins RA, Garza J, Zeitouni OF, Nagy L. Sex Differences in Comorbidities of Pediatric Craniosynostosis at Presentation. *Pediatr Neurosurg*. 2023; 58(1):8-17.
13. Kalantar-Hormozi H, Abbaszadeh-Kasbi A, Sharifi G, Davai NR, Kalantar-Hormozi A. Incidence of Familial Craniosynostosis Among Patients With Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2019; 30(6):514-517.
14. Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*. 2012; 26(2):53-63.
15. Swanson J, Oppenheimer A, Al-Mufarrej F, Pet M, Arakawa C, Cunningham M, et al. Maternofetal Trauma in Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136(2):214e-222e.
16. Singh RP, Dhariwal D, Bhujel N, Shaikh Z, Davies P, Nishikawa H, et al. Role of parental risk factors in the aetiology of isolated non-syndromic metopic craniosynostosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 48(6):438-442.
17. Rowensztein H, Berlin V, Scrigni A. Factores de riesgo asociados a craneosinostosis no sindrómica. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2010;67(1):37-43.
18. Ibarra-Arce A, Almaraz-Salinas M, Martínez-Rosas V, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Peña L, Romero-Valdovinos M, et al. Clinical study and some molecular features of Mexican patients with syndromic craniosynostosis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Aug; 8(8):e1266.

19. Sakai N, Tokunaga K, Yamazaki Y, Shida H, Sakata Y, Susami T, et al. Sequence analysis of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in Japanese patients with craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2001;12(6):580-585.
20. Nur BG, Pehlivanoglu S, Mihci E, Caliskan M, Demir D, Alper OM, et al. Clinicogenetic study of Turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review. *Pediatr Neurol*. 2014; 50(5):482-490.
21. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 28(9):1447-1463.

Comentario al artículo "Tendencias clínico-epidemiológicas y factores de riesgo asociados a craneosinostosis síndrómica y no síndrómica"

Rolando PRADA MADRID*, Jorge Ernesto CANTINI ARDILA**

* Jefe del Programa de Cirugía Craneofacial, Facultad de Medicina Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José y Asociación Médica de los Andes, Bogotá, Colombia.

** Jefe del Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Hospital de San José, Facultad de Medicina Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.
Director del Capítulo de Cirugía Craneofacial de la FILACP 2024-2026.

El Dr. Fukumoto y col. presentan en su artículo un estudio retrospectivo transversal descriptivo, con casos y controles para los casos de craneosinostosis no síndrómicas, en pacientes con craneosinostosis síndrómica y no síndrómica atendidos en el Servicio de Cirugía Craneofacial del Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital Manuel Gea González de Ciudad de México en un periodo de 6 años (noviembre de 2018 y julio de 2024) incluyendo 92 casos, 35 no sindrómicos (CNS) y 57 sindrómicos (CS) con adecuados criterios de inclusión.

Se aclara que este es un centro de remisión de casos complejos, por lo que la frecuencia de presentación puede variar con respecto a la literatura mundial. La literatura tiene diferentes estadísticas, pero en general y la citada en el artículo muestra que el 75% son casos de CNS y el 25% de CS. En el estudio se reportan 35 pacientes con CNS y 57 pacientes con CS.⁽¹⁾ En la CNS la más frecuente es la escafocefalia, seguida del compromiso de la sutura coronal y de la sutura metópica. La sinostosis lambdoidea posterior ocupa el cuarto lugar.⁽²⁾ En el estudio del Dr. Fukimoto y col. la presentación más frecuente fue la plagiocefalia anterior, seguida de la plagiocefalia posterior y por último la trigonocefalia. Las CNS son más frecuentes en hombres que en mujeres, pero en el presente estudio se observa una relación invertida, y sería muy interesante que se investiguen estos resultados para conocer la razón de los mismos.

El número de controles fue adecuado y permitió analizar los factores de riesgo para la presentación de craneosinostosis, como son los obstétricos con intervención de cesárea de urgencia, no electiva, y las complicaciones

como amenaza de aborto, así como las infecciones durante el embarazo con tratamiento con antibióticos y la presencia de diabetes gestacional.

En la CS la frecuencia de presentación corresponde a la reportada mundialmente y a las que nosotros tenemos en nuestras estadísticas.⁽²⁾ Las manifestaciones clínicas reportadas son las que comúnmente se presentan en estos pacientes. El estudio genético que fue incluido en el estudio de los casos de CS fortalece los resultados y corrobora lo reportado en la literatura.^(1,3)

Consideramos por tanto que, este artículo, tiene la importancia de mostrarnos la prevalencia de la CS y CNS así como los factores de riesgo asociados en una región geográfica específica y sus causas, con el fin de establecer pautas de prevención adecuadas y de monitoreo prenatal para evitar la aparición de casos de CNS, así como la importancia de realizar estudios genéticos específicos para la confirmación del diagnóstico en los casos de las CS, lo que facilitará el manejo multidisciplinario de esta patología además de establecer bases para futuras investigaciones tendentes a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Shlobin NA, Baticulom RE, Ortega C, Forrest C, Dewan M. Global Epidemiology of Craniosynostosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2022; 164:413-423.
2. Prada R, Jiménez E, Gómez V. Craneosinostosis. En Prada R, Cantini J. Cirugía Craneofacial Vol. II. Ed. Impresión Médica, Bogotá, 2012, Pp. 1397- 1436.
3. O'Hara J, Ruggiero F, Wilson L, et al. Syndromic Craniosynostosis: Complexities of Clinical Care. *Mol Syndromol* 2019; 10: 83-97.

Respuesta al comentario de los Dres. Prada y Cantini

Kenzo A. FUKUMOTO-INUKAI

Estimados Dres. Rolando Prada y Jorge Ernesto Cantini,

Les agradecemos profundamente por el tiempo y dedicación invertidos en la lectura de nuestro artículo titulado “Tendencias clínico-epidemiológicas y factores de riesgo asociados a craneosinostosis síndrómica y no síndrómica”, así como por sus valiosos comentarios y observaciones.

En relación con la diferencia observada entre la proporción de craneosinostosis no síndrómica (CNS) y craneosinostosis síndrómica (CS) en nuestro estudio (35 casos de CNS frente a 57 casos de CS), cabe señalar que esta variación puede deberse a que nuestro hospital actúa como centro de referencia para casos complejos, los cuales en su mayoría corresponden a craneosinostosis asociadas a síndromes.⁽¹⁾ Con respecto a la presentación clínica de la CNS, es importante aclarar que, aunque la sinostosis sagital es la forma más frecuente, los casos de esta modalidad suelen ser manejados predominantemente por neurocirujanos y, por lo tanto, son referidos a otros centros.⁽²⁾ En nuestra serie, el predominio de plagiocefalia anterior es coherente con la literatura ya que se encuentra entre las formas más comunes de craneosinostosis tratadas por cirujanos craneofaciales.⁽³⁾

En cuanto a la distribución por sexo en los pacientes con craneosinostosis, se ha reportado una ligera predominancia masculina, en general;⁽⁴⁾ sin embargo, como mencionan algunos estudios, como el de Garza,⁽⁵⁾ se ha observado que en los casos de sinostosis unilateral coronal las mujeres superan a los hombres en una proporción de 3:2. Este hallazgo concuerda con la distribución observada en nuestra serie.

Respecto a los factores de riesgo identificados en nuestro estudio, como la cesárea no electiva, las infecciones, uso de antibióticos durante el embarazo y la

diabetes gestacional son reconocidos como factores de riesgo significativos en el desarrollo de CNS, tal como se reporta en otros estudios mencionados en nuestro trabajo. Subrayamos la importancia del monitoreo prenatal y la identificación temprana de estos factores, ya que resultan fundamentales para mejorar el pronóstico y los resultados en los pacientes.

Por último, en lo referente a la CS, la frecuencia de las entidades asociadas y la presentación clínica en nuestra muestra coinciden con lo reportado en la literatura internacional. En nuestro estudio, el 40.4% de los pacientes con CS presentaron alteraciones en los estudios genéticos, lo que resalta la relevancia de incorporar esta herramienta diagnóstica en la práctica clínica. La realización de estudios genéticos no solo permite confirmar el diagnóstico sino también orientar un tratamiento más adecuado y un manejo multidisciplinario integral.

Bibliografía

1. Girgin Fİ, Abdullayev R, Sakar M, Dağcınar A, Ozturk MN. Comparison of syndromic and non-syndromic craniosynostosis cases followed in a tertiary pediatric intensive care unit: a case control study. *Childs Nerv Syst.* 2024;41(1):12.
2. Lee BS, Hwang LS, Doumit GD, et al. Management options of non-syndromic sagittal craniosynostosis. *J Clin Neurosci.* 2017;39:28-34.
3. Moderie C, Govshievich A, Papay F, Fearon J, Gosain A, Doumit G. Current Trends in Management of Nonsyndromic Unilateral Coronal Craniosynostosis: A Cross-sectional Survey. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(5):e2229.
4. Presto P, Collins RA, Garza J, Zeitouni OF, Nagy L. Sex Differences in Comorbidities of Pediatric Craniosynostosis at Presentation. *Pediatr Neurosurg.* 2023;58(1):8-17.
5. Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg.* 2012;26(2):53-63.

