



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**INJERTOS ÓSEOS AUTÓLOGOS EN
PACIENTES CON LABIO Y PALADAR HENDIDO
CON FISURA LABIO – ALVEOLO - PALATINA.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO
DE ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

MIGUEL ANGEL ORTIZ SANTOYO

**TUTORA: ESP. JEREM YOLANDA CRUZ ALIPHAT
ASESORA: DRA. FABIOLA SALGADO CHAVARRÍA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MIS PADRES Y A MI HERMANA:

NO EXISTE FORMA DE AGRADECER UNA VIDA DE SACRIFICIO Y ESFUERZO ESTE LOGRO NO SOLO ES MÍO TAMBIÉN ES SUYO

A JEREM Y A FABIOLA:

SI HAY UNA COSA QUE HE APRENDIDO CON LOS AÑOS ES QUE SÓLO SE NECESITA UNA PERSONA, UN MOMENTO PARA CAMBIAR TU VIDA PARA SIEMPRE. PARA CAMBIAR TU PERSPECTIVA. COLOREAR TU PENSAMIENTO. PARA OBLIGAR A REEVALUAR TODO LO QUE CREES SABER. HACER QUE TE HAGAS LAS PREGUNTAS MÁS DIFÍCILES.

A LA DRA. MARU Y ADRIANA:

ME GUSTARÍA AGRADECERLES DE TODO CORAZÓN, PERO PARA USTEDES MI CORAZÓN NO TIENE FONDO.

*“Las palabras nunca alcanzan
cuando lo que hay que decir
desborda el alma”*

Julio Cortázar

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	6
2.- OBJETIVOS.....	10
3.- ANTECEDENTES.....	11
3.1 Embriología de cabeza y cuello.....	15
3.1.1 Arcos faríngeos.....	18
3.1.2 Bolsas faríngeas.....	20
3.1.3 Hendiduras Faríngeas.....	21
3.1.4 Formación de la cara.....	21
3.1.4.1 Segmento intermaxilar.....	24
3.1.4.2 Paladar secundario.....	24
3.1.4.3 Cavidades nasales.....	25
3.2 Anatomía del maxilar	25
3.3 Etiología del Labio y /o paladar hendido	29
3.4 Biología ósea	31
3.4.1 Componentes óseos	34
3.4.2 Proceso de remodelación ósea.....	43
3.4.3 Anatomía y fisiología del suministro de sangre al hueso.....	47
3.4.3.1 Efecto del oxígeno en la función de las células óseas.....	50
3.4.3.2 Nichos vasculares en el hueso.....	53
3.4.3.3 Papel de la vasculatura en la regeneración ósea y curación de fracturas.....	54
3.4.3.4 El papel de la angiogénesis en el metabolismo óseo y la perfusión sanguínea.....	55
3.4.4 La estructura jerárquica del hueso y sus propiedades biomecánicas.....	57
3.4.5 Biomecánica del hueso.....	58
3.4.6 Biomecánica de los componentes del tejido.....	59
3.4.7 Biomecánica del hueso cortical o compacto.....	60
3.4.8 Biomecánica del hueso trabecular o esponjoso.....	61
3.4.9 Biomecánica de osteonas y trabéculas individuales.....	62
3.4.10 Biomecánica de los componentes moleculares del hueso.....	63
3.4.11 Desarrollo del sistema del óseo.....	64
3.4.11.1 Osificación membranosa.....	65
3.4.11.2 Osificación endocondral.....	65
3.5 Mecanismos biológicos óseos	65
3.6 Injertos óseos	66
3.6.1 Tipos y fuentes de tejidos.....	66
3.6.2 Clasificación según la edad en que se realiza el injerto	75
3.7 Escala de Bergland	78

3.8 La escala de Whiterow	79
4.- PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	81
5.- MATERIALES Y MÉTODOS	83
6. DISCUSIÓN.....	84
7. CONCLUSIONES	92
8.- BIBLIOGRAFÍA	94

1.- INTRODUCCIÓN

México, según la asociación mexicana de labio y paladar hendido (LPH), es uno de los países con mayor índice de nacidos con LPH, desafortunadamente la población más afectada son las personas de escasos recursos, por lo cual la atención médica se vuelve insuficiente y en algunos casos nula, esto se debe a la falta de información y acceso a los sectores de salud.

Los procedimientos quirúrgicos no solo se limitan al cierre de la fisura labial y palatina, posterior a esta cirugía es importante la rehabilitación del sector alveolar; existen diversos tratamientos para dicha rehabilitación uno de ellos es el injerto óseo para el cierre de la hendidura que afecta a la porción alveolar. Bell resumió el objetivo del injerto óseo hace más de 40 años "colocar una estructura orgánica osteogénica fácilmente vascularizable en contacto íntimo con un lecho huésped esponjoso osteogénico vascular mientras se adhiere a principios ortopédicos sanos".

El material del injerto debe tener la integridad estructural para mantener el espacio durante el crecimiento óseo, la consolidación y maduración del injerto así como la osteointegración, el material del injerto debe poder ser reabsorbido, remodelado y reemplazado como hueso nativo viable; mientras que las características que debe proporcionar al paciente son:

- Apoyo óseo para los dientes cerca del área de la hendidura, lo que facilita la erupción de los mismos y mejora el tratamiento de ortodoncia posterior.
- Formación uniforme del arco y la cresta alveolar, permitiendo al mismo tiempo un apoyo labial óptimo.
- Cierre de la fisura oronasal y mejora del habla.
- Mejora de la estética facial: apoya las estructuras nasales y levanta el piso nasal mejorando así la simetría nasal y labial.

- Estabilización y reposicionamiento parcial de la premaxila en pacientes con hendiduras bilaterales.
- Proporciona un volumen óseo adecuado para facilitar la posterior rehabilitación protésica con implantes.

Existe una gran cantidad de tipos de injertos óseos que proporcionan diferentes características, dentro de los cuales están los autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos, injertos aloplásticos, etc.

Los autoinjertos representan el *gold standard* de todos los tipos de injertos que existen en el mercado, ya que por su mecanismo biológico nos proporcionan las tres características que se buscan en la regeneración ósea que son la osteoconducción, la osteoinducción y la osteogénesis.

La osteoconducción se produce cuando el material de injerto óseo sirve como andamio para el crecimiento óseo nuevo, que se perpetúa por el hueso nativo, en el crecimiento pasivo del tejido vascular y las células madre mesenquimales en la estructura del andamio presentada por el material del injerto, la osteoinducción es un proceso de dos etapas, que incluye el reclutamiento celular y la diferenciación celular, la primera etapa de la osteoconducción implica el reclutamiento activo de células madre mesenquimales indiferenciadas al sitio del injerto de proteínas morfogénicas óseas presentes dentro del material. La segunda etapa implica la activación de las células madre para diferenciarse en osteoblastos, por último la osteogénesis se refiere a la transferencia de células osteoprogenitoras ya presentes dentro del injerto, es la capacidad de las células para sobrevivir al trasplante, proliferar en el sitio del receptor y diferenciarse en osteoblastos.

Gran parte de lo que se sabe sobre el comportamiento de varios injertos óseos autógenos en el alveolo dental proviene de la experiencia pasada con defectos congénitos de la hendidura alveolar. Los primeros estudios en animales mostraron que los injertos óseos membranosos mantenían el volumen mejor que los injertos óseos endocondrales cuando se utilizaban como injertos de revestimiento cortico-esponjosos. Esto llevó a un consenso de que los injertos óseos membranosos eran superiores a los injertos endocondrales en función de su

origen embriológico. Por lo tanto, el hueso craneal y el hueso mandibular fueron a menudo preferidos para el injerto en capas en aplicaciones craneofaciales. Ozaki y Buchman sostenían la hipótesis de que el hueso membranoso se reabsorbía menos con el tiempo en comparación con el hueso endocondral debido a sus características microarquitectónicas (composición cortical relativa y esponjosa) en lugar de su superioridad embriológica, pero no encontraron diferencias estadísticas en la tasa de reabsorción entre dos injertos corticales de diferente origen embriológico. Rosenthal y Buchman procedieron a examinar el comportamiento de los injertos óseos embriológicamente diversos. Crearon cuatro defectos de tamaño crítico en los cráneos de conejos e injertaron cada uno con cortical membranoso, cortical endocondral, esponjoso endocondral y un control que consistía en ningún injerto óseo. Ellos encontraron que los tres sitios injertados aumentaron en volumen óseo comparado con el control. Curiosamente, encontraron que el volumen del hueso esponjoso endocondral era el que más aumentaba. Llegaron a la conclusión de que la proporción de injerto cortical a esponjoso era mucho más influyente en el rendimiento del injerto que el origen embriológico. También concluyeron que los injertos inlay se comportan de manera diferente a los injertos onlay, por lo que la selección del sitio donante debe ajustarse al tipo de defecto que se va a corregir.

Según Manssor, Khan y colaboradores el 75% de los pacientes con labio fisurado o labio y paladar hendido presentan un defecto óseo alveolar anterior que puede afectar el desarrollo del diente y contribuir al colapso de los segmentos alveolares.

Estudios mencionan que el procedimiento quirúrgico requiere de un control posterior como mínimo de un periodo de 4 meses después de la cirugía; existen varios métodos de evaluación imagenológica para valorar el llenado óseo de la brecha, los dos más usados son la escala de Bergland con el uso de radiografías (oclusales y/u ortopantomografías), la cual evalúa cuatro puntos dependiendo el porcentaje de integración ósea, y la segunda es la escala de Whiterow que con la ayuda de radiografías oclusales, ortopantomografías o preferentemente, tomografías, está constituida de dos etapas: en la primera etapa, se construye un mapa del hueso dentro de la hendidura alveolar, la hendidura se bisecta verticalmente mediante una

línea imaginaria y las raíces de los dientes adyacentes a la hendidura se dividen en cuatro y la segunda etapa depende de las posiciones del puente óseo que abarca la hendidura, las radiografías se colocan en uno de los seis grupos (A a F) que reflejan la posición del hueso relacionado con los dientes involucrados en la hendidura.

Debido a la baja tasa de estudios realizados en México, la falta de una evaluación completa con una escala que no esté basada solo en porcentajes y la dificultad que representa hacer un seguimiento completo de los pacientes, aunado a los altos costos que representan los estudios imagenológicos de seguimiento y los recursos limitados del sector salud se decide realizar este estudio con el fin de dar a conocer la tasa de éxito que se tiene al hacer injertos óseos autólogos y abrir un campo al estudio de los procedimientos quirúrgicos en la población mexicana.

2.- OBJETIVOS

Objetivo general:

Revisar la bibliografía disponible, de los estudios de pacientes con fisuras dentoalveolares posterior a la cirugía de injertos óseos autólogos.

Objetivos específicos:

Analizar los resultados en diferentes estudios que se obtuvieron después de realizar el injerto óseo autólogo en la fisura dentoalveolar en la bibliografía disponible.

Dar a conocer los resultados reportados en los artículos del injerto óseo autólogo.

Analizar los resultados que han sido reportados en diversos artículos del uso de injertos que no son autólogos.

Comparar los resultados entre los diferentes tipos de injertos que han sido reportados en la literatura.

Revisar y analizar las dos escalas más utilizadas para el control post-quirúrgico después de una cirugía de injerto óseo reportada en la literatura.

Comparar las dos escalas más utilizadas para el control post-quirúrgico después de una cirugía de injerto óseo de acuerdo a lo reportado en la literatura.

3.- ANTECEDENTES

Las anomalías craneofaciales son un grupo diverso de deformidades en el crecimiento de la cabeza y los huesos faciales. Anomalía es un término médico que significa "irregularidad" o "diferente de lo normal". Estas anomalías son congénitas y existen numerosas variaciones¹.

El labio y el paladar hendido son las anomalías craneofaciales congénitas más frecuentes. El labio hendido es una anomalía en la cual el labio no se une completamente. Puede variar de un grado leve a severo; el paladar hendido ocurre cuando el techo de la cavidad oral no cierra completamente. La hendidura puede involucrar ambos lados del paladar. Puede extenderse desde el paladar duro hasta el paladar blando, la hendidura también puede incluir el reborde alveolar y el labio².

En México entre los años 2002-2004 se registró que por cada 10,000 niños nacidos, 14.96 nacían con LPH abarcando el segundo lugar junto con los países sudamericanos (el primer lugar lo ocupa Japón)³. Según la Asociación Mexicana de Labio y Paladar Hendido y Anomalías Craneofaciales "en México nacen más de tres mil niños con labio y paladar hendido cada año. Las zonas más afectadas debido a la desnutrición y escasos recursos, son las áreas indígenas. Esta malformación se considera un problema de salud, en la que de cada 750 niños nacidos vivos, uno nace con esta condición, este problema se presenta con mayor frecuencia en países de tercer mundo, a diferencia de otros países donde las condiciones de vida son mejores"⁴.

Entre las clasificaciones usadas para tipificar las fisuras labio-alveolo-palatinas están la de Davis y Ritchie (1922), Veau (1931), Pfeiffer (1964), Kernahan (1971), Millard (1976) y Tessier (1979). Todas estas hacen una descripción de los segmentos anatómicos involucrados en la fisura. La clasificación de Kernahan tiene

como alcance adicional un esquema donde se grafica de manera practica el tipo de fisura. Existen clasificaciones como la de Mortier, que considera la deficiencia de los tejidos; otra clasificación más reciente, es la de Ortiz-Posadas, donde describe la severidad de la fisura (magnitud de la deficiencia de tejidos) considerando 4 componentes: nariz, labio, paladar primario y paladar secundario. Esta clasificación se basa en la deficiencia vertical y horizontal de los tejidos en la fisura considerando incluso aspectos bastante específicos como la integridad muscular, grosor del labio, profundidad del sulcus, etc ⁵.

Para describir con precisión los tipos, la ubicación exacta y el alcance de las deformidades se necesita un sistema de clasificación fácil de entender y documentar, que trascienda las barreras del lenguaje y sea aplicable al análisis de datos por computadora. La primera clasificación de LPH más aceptada fue presentada por Kernahan y Stark en 1958, quienes describieron los tipos más comunes de labio y paladar hendido, el labio fisurado unilateral y el paladar posterior aislado en un sistema de clasificación simbólico. Para describir los tipos inusuales de deformidades de la hendidura, Kernahan modificó su clasificación en la clasificación simbólica de rayas 'Y' en 1971, que todavía tenía muchas deficiencias ⁶ (figura 1) ⁷.

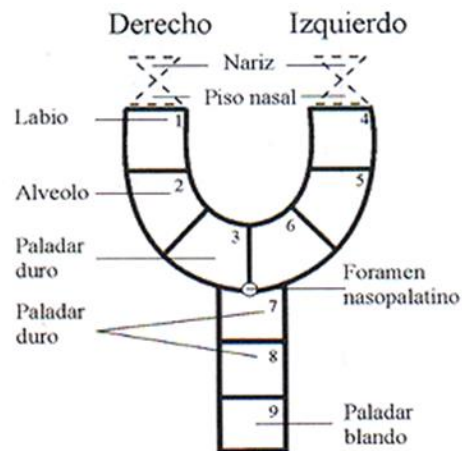


Figura 1. Modelo de Kernahan de la "Y"

Kernahan y Stark se dieron cuenta que clasificaciones como la de Davis y Ritchie no hacían referencia al foramen incisivo, como un importante hito anatómico que separa los paladares primario y secundario, así que realizaron esta clasificación que describe las hendiduras del paladar en relación con el agujero incisivo.

La clasificación en rayas 'Y' fue modificada por Millar en 1977 ⁸, para compensar las deficiencias de la clasificación 'Y' de Kernahan; Smith y colaboradores la modificaron en 1998, proporcionando una descripción más detallada de las deformidades de hendidura. En la modificación de Smith de la clasificación de Kernahan, la fisura palatina submucosa fue denotada por la letra 'a', pero no describió las diferentes variedades de la fisura palatina submucosa que puede implicar el paladar duro a diferentes niveles ⁹. En la descripción de la clasificación revisada de Smith modificado por Kernahan 'Y' el paladar hendido submucoso se denotó con el número '7', que se subdivide en cuatro segmentos (Figura 2) ⁹.

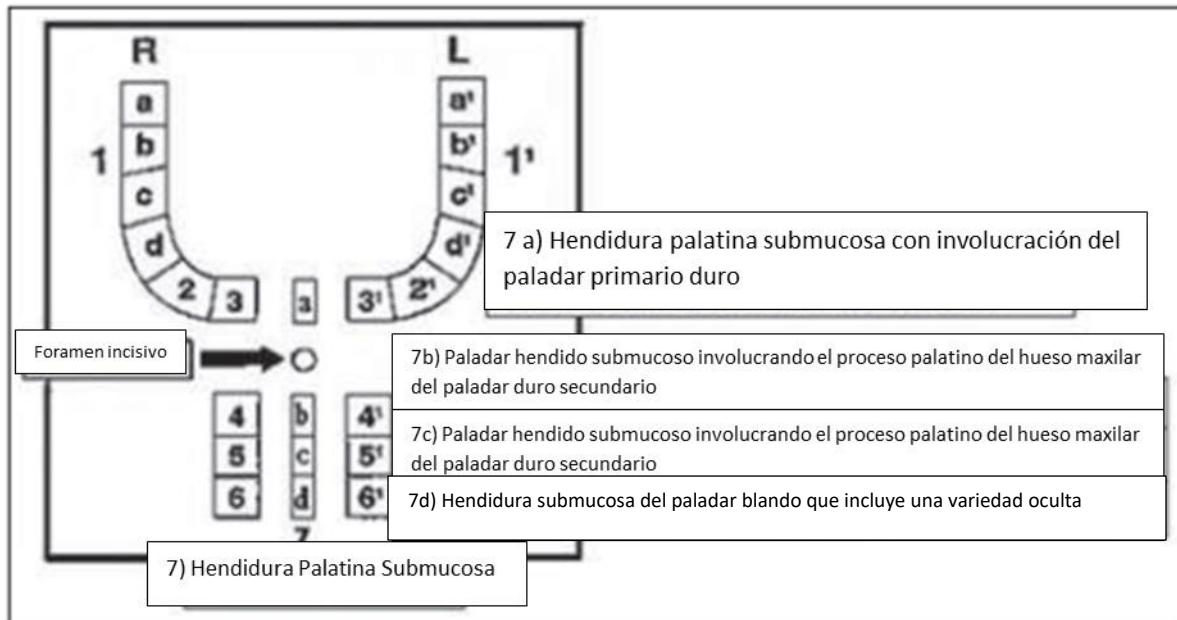


Figura 2. Revisión de la clasificación de LPH

El 75% de los pacientes con labio fisurado o labio y paladar hendido presentan un defecto óseo alveolar anterior que puede afectar el desarrollo del diente y contribuir al colapso de los segmentos alveolares. Por lo tanto, es necesario reconstruir la hendidura para permitir la erupción de los dientes adyacentes, el tratamiento de ortodoncia o prostodoncia del área y el cierre de las fístulas oronasales sintomáticas.

El injerto óseo se ha convertido en un procedimiento bien establecido. Las principales ventajas se pueden resumir de la siguiente manera:

- Proporcionar apoyo óseo para los dientes cerca del área de la hendidura, lo que facilita la erupción de los dientes y mejora el tratamiento de ortodoncia posterior.
- Formación uniforme del arco y la cresta alveolar, permitiendo al mismo tiempo un apoyo labial óptimo.
- Cierre de la fisura oronasal y mejora del habla.
- Mejora de la estética facial: apoya las estructuras nasales mejorando así la simetría del atrio nasal y labial.
- Estabilización y reposicionamiento parcial de la premaxila en pacientes con hendiduras bilaterales.
- Proporciona un volumen óseo adecuado para facilitar la posterior rehabilitación protésica con implantes.

Muchos estudios han demostrado que la tasa de éxito de los injertos se reduce si el procedimiento se realiza después de la erupción del canino en el lado de la hendidura. Una vez que el diente ha entrado en erupción, no se puede esperar una mejora en el soporte periodontal del diente con la colocación del injerto. Por esta razón, se recomienda colocar el injerto antes de la erupción de los caninos permanentes ¹⁰.

Existen injertos primarios y secundarios y los estudios indican que se coloca entre los 8 y los 12 años de edad, cuando el canino permanente está ubicado en la parte alta del proceso alveolar (con 1/3 o 1/2 de formación completa de la raíz) a la altura del proceso eruptivo ¹¹.

Se ha reportado en la literatura una amplia tasa de éxito en este tipo de procedimientos. Aunque es difícil establecer una comparación entre los estudios publicados, ya que hay una gran variedad de tratamientos aplicados y los diferentes

criterios que son utilizados para evaluar los injertos, además de los tamaños de muestra de los estudios.

3.1 Embriología de cabeza y cuello

En la 4° y 5° semana aparece la formación de los arcos faríngeos y contribuyen al aspecto externo del embrión. Inicialmente están formados por bandas de tejido mesenquimático separados por las hendiduras faríngeas, aparecen ciertas evaginaciones que son las bolsas faríngeas a los lados de las paredes laterales del intestino faríngeo. Las bolsas se introducen en el mesénquima circundante ¹².

Al final de la 4° semana, el centro de la cara está formado por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos faríngeos. A las 4 semanas y media pueden identificarse las siguientes formaciones mesenquimáticas: los procesos mandibulares (1° arco), los procesos maxilares (porción dorsal del 1° arco), lateralmente al estomodeo y la prominencia frontonasal ¹³ (figura 4)¹⁴.

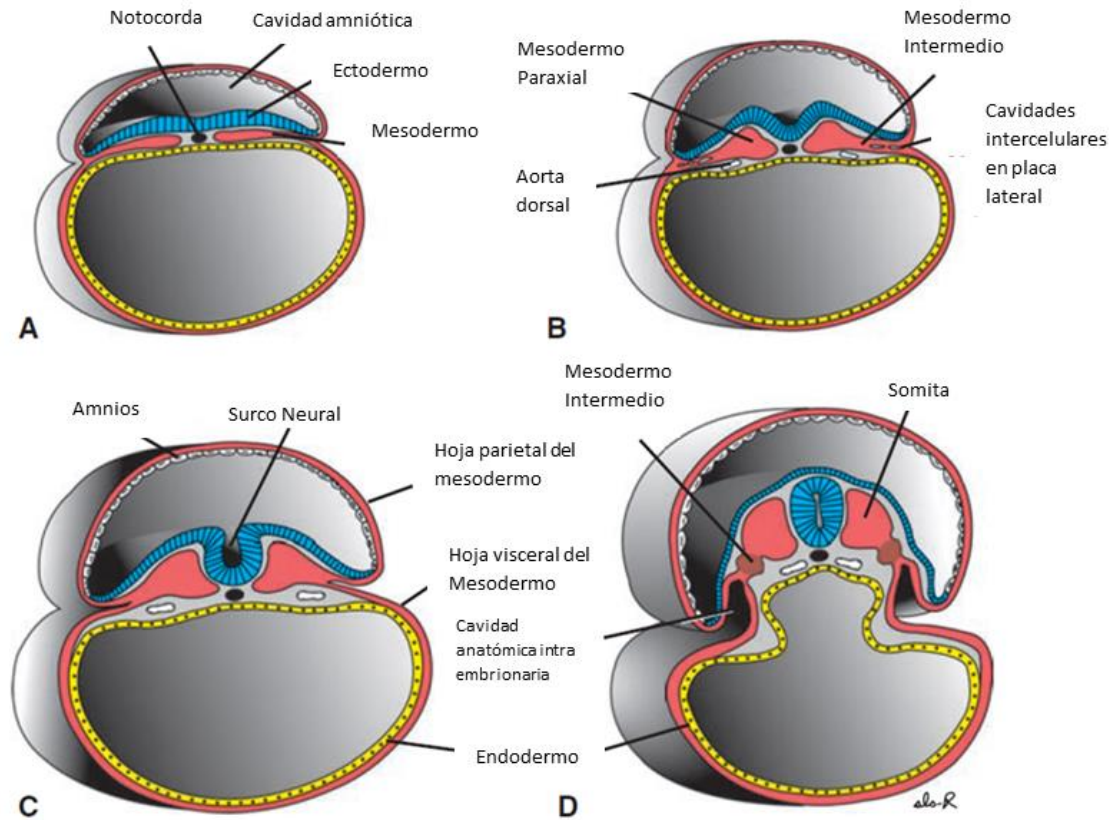


Figura 3. Cortes transversales en los que puede apreciarse el desarrollo de la hoja germinativa mesodérmica. **A.** Día diecisiete **B.** Día Diecinueve **C.** Día veinte **D.** Día Veintiuno. La delgada hoja mesodérmica da origen al mesodermo paraxial (los futuros somitas), el mesodermo intermedio (las futuras unidades excretoras) y la lámina lateral, que se separa de las hojas del mesodermo parietal y visceral que revisten la cavidad celómica intraembrionaria ¹².

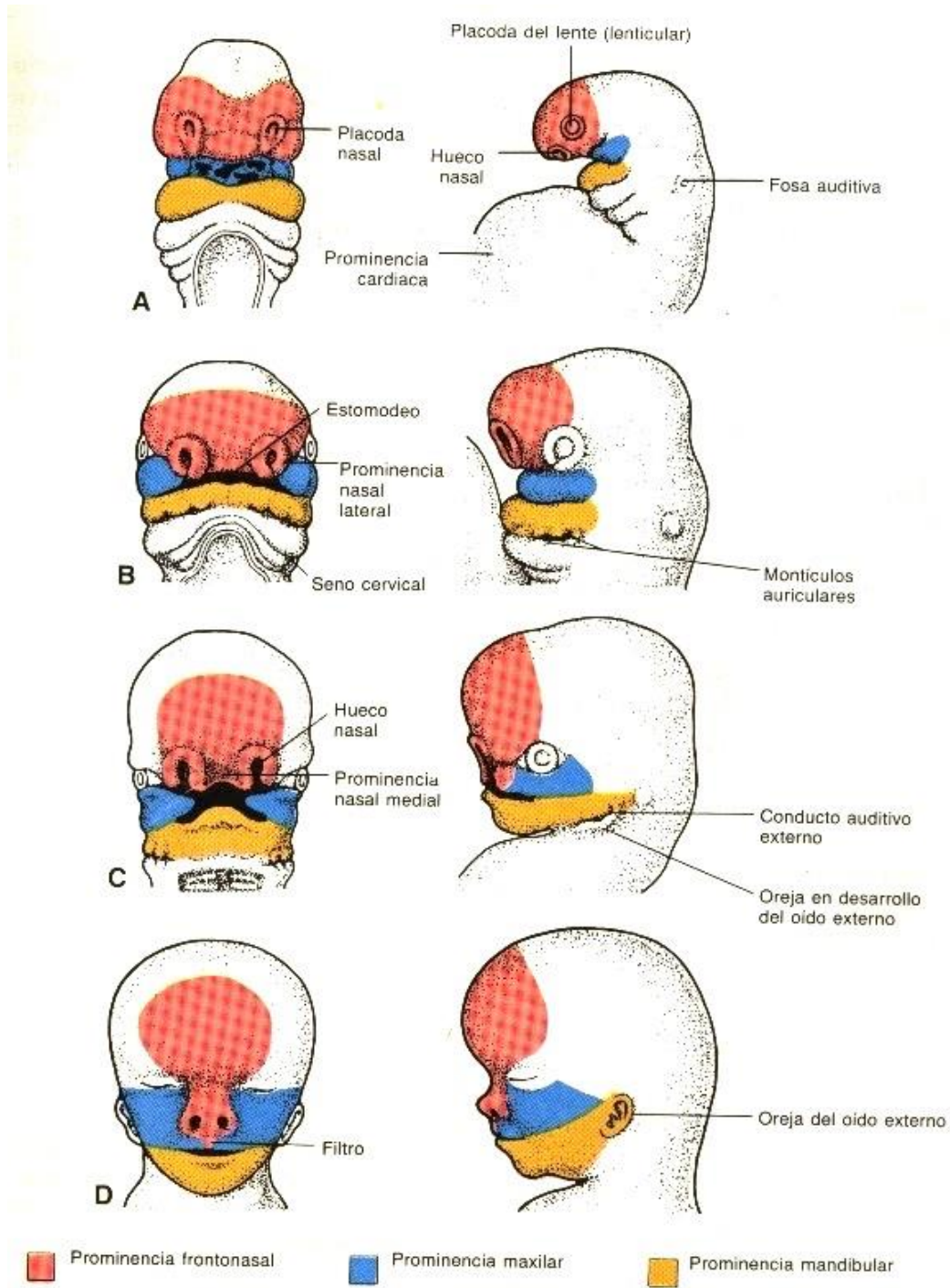


Figura 4. Etapas de la formación de la cara **A.** Quinta semana **B.** Sexta semana **C.** Séptima semana **D.** Octava a la décima semana.

3.1.1 Arcos faríngeos.

Cada arco está formado por un núcleo de mesénquima cubierto por su lado externo de ectodermo y su lado interno por endodermo. La parte de central de los arcos recibe células de la cresta neural, que migran hacia los arcos para constituir los componentes esqueléticos de la cara. Cada arco posee su propio componente muscular, nervioso y arterial ¹².

Primer arco faríngeo está formado por:

- a) Una porción dorsal que es el proceso maxilar y una porción ventral que es el cartílago de Meckel, que formará el yunque y el martillo.
- b) El proceso frontonasal dará origen a la premaxila
- c) El proceso maxilar dará origen al maxilar, hueso cigomático y parte del temporal.
- d) La musculatura del primer arco está formada por los músculos de la masticación y el vientre posterior del digástrico, el milohioideo, tensor del tímpano y el músculo tensor del velo del paladar (periestafilino externo).
- e) La inervación está dada por el V par craneal.

Segundo arco faríngeo:

- a) El cartílago del segundo arco es llamado arco hioideo (cartílago de Richert), que origina al estribo, apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, asta menor y porción superior del cuerpo del hueso hioides.
- b) Los músculos son el músculo del estribo, el estilohioideo, vientre posterior del digástrico, auricular y los músculos de la expresión facial.
- c) Esta inervados por el VII par craneal.

Tercer arco faríngeo:

- a) El cartílago del tercer arco da origen a la porción inferior del cuerpo y el asta mayor del hioides.
- b) La musculatura se circunscribe al músculo estilofaríngeo.
- c) Inervados por el glossofaríngeo.

Cuarto y sexto arcos faríngeos.

- a) Los componentes cartilagosos se fusionan para formar los cartílagos tiroides, cricoides, aritenoides, corniculado y cuneiforme.
- b) Los músculos del cuarto arco son los constrictores de la faringe.
- c) Inervados por la rama laríngea superior del vago y los músculos intrínsecos por el nervio recurrente del sexto arco (figura 5)¹³.

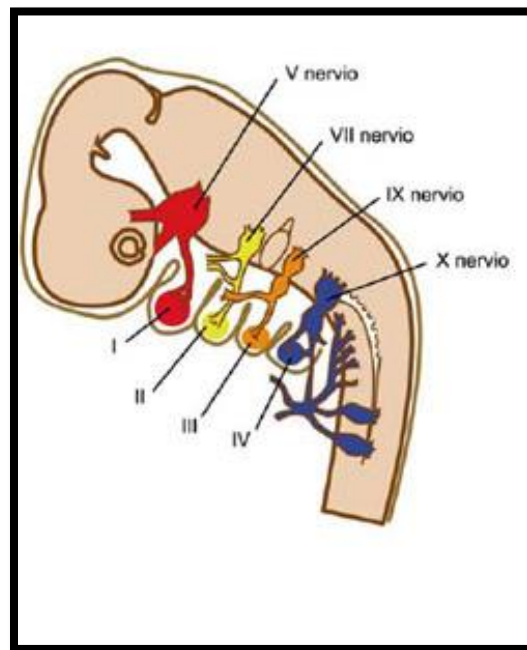


Figura 5. Par craneal con su respectivo arco faríngeo (modificado de Carlson, 2005).

3.1.2 Bolsas faríngeas.

Posee cinco pares de bolsas faríngeas, el revestimiento epitelial endodérmico de las bolsas da origen a órganos importantes.

- a) Primera bolsa faríngea: forma un divertículo pediculado que es el receso tubotimpánico, futuro conducto auditivo externo; la porción distal constituye la caja del tímpano y la porción proximal forma la trompa de eustaquio. El revestimiento de la cavidad timpánica formará la membrana del tímpano.
- b) Segunda bolsa faríngea: el revestimiento epitelial prolifera y forma brotes que se introducen en el mesénquima. Los brotes son invadidos por tejido mesodérmico formando el primordio de la amígdala palatina. En el 3^{er} y 5^{to} mes se introduce la infiltración del tejido linfático en la amígdala, una porción de la bolsa no desaparece y constituye la fosa amigdalina.
- c) Tercera bolsa faríngea: en la 5^{ta} semana el epitelio dorsal de la tercera bolsa se diferencia en la glándula paratiroides superior, mientras que la porción ventral forma el timo. Los primordios de ambas glándulas pierden su conexión con la pared faríngea y el timo emigra en dirección caudal y medial llevando consigo las glándulas paratiroides inferiores.
- d) Cuarta bolsa faríngea: el epitelio del ala dorsal forma las glándulas paratiroides superiores.
- e) Quinta bolsa faríngea: se desarrolla y se le suele considerar parte de la cuarta. Da origen al cuerpo último branquial que dará origen a las células parafoliculares tiroideas.

3.1.3 Hendiduras Faríngeas.

A las 5 semanas el embrión se caracteriza por cuatro hendiduras de las cuales solamente una constituye la estructura definitiva del embrión. La porción dorsal de la primera hendidura se introduce en el mesénquima originando el conducto auditivo externo. La segunda, tercera y cuarta hendidura pierden contacto con el exterior formando el seno cervical, el cual desaparece en etapas ulteriores.

3.1.4 Formación de la cara

Hacia el final de la 4^{ta} semana aparecen los procesos faciales constituidos por el mesénquima derivado de la cresta neural y formados por el primer par de arcos faríngeos. Los procesos maxilares se advierten a los lados del estomodeo y en posición caudal a éste los procesos mandibulares.

La prominencia frontonasal constituye el borde superior del estomodeo. A cada lado de la prominencia frontonasal se observan las placodas nasales originadas por influencia inductora del prosencéfalo.

Durante la 5^{ta} semana las placodas nasales se invaginan para formar las fositas nasales con lo cual aparecen rebordes de tejido que rodean a cada fosita y forman los procesos nasales. Los del lado externo son los procesos nasales laterales y los internos los mediales. A las dos semanas siguientes los procesos maxilares aumentan de volumen y crecen en dirección medial comprimiendo los procesos nasales mediales hacia la línea media. En una etapa posterior el proceso nasal medial y el maxilar se fusionan. El labio superior es formado por los procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. Los procesos nasales laterales no participan en la formación del labio superior.

Los procesos maxilares y nasales laterales están separados por el surco nasolagrimal. El ectodermo del suelo de éste surco forma un cordón macizo, que forma el conducto nasolagrimal, su extremo superior se ensancha y forma el saco lagrimal. Después del desprendimiento del cordón, el proceso maxilar y nasal lateral se unen y forma el conducto nasolagrimal que va desde el ángulo interno del ojo hasta el meato inferior de la cavidad nasal.

La nariz se forma a partir de cinco prominencias faciales: la prominencia frontonasal que origina al puente de la nariz, los procesos nasales mediales que forman la cresta y la punta; y los procesos nasales laterales que forman los lados de la nariz (figura 6) ¹⁵.

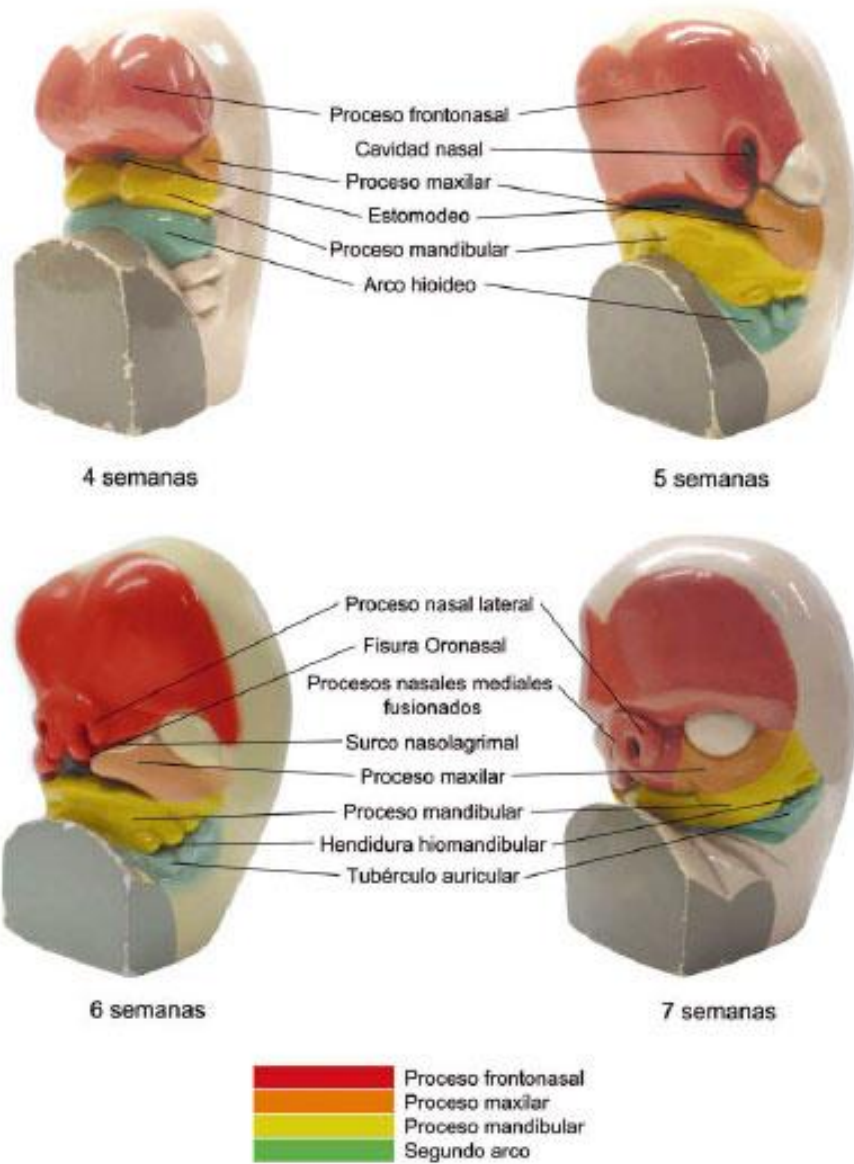


Figura 6. Vistas frontales y laterales de modelos de cara humana entre 4 y 7 semanas de gestación. Cada prominencia queda representada por un color. El rojo corresponde a la prominencia frontonasal, el naranja a la prominencia maxilar, el amarillo representa el proceso mandibular, y el verde al segundo arco faríngeo.

3.1.4.1 Segmento intermaxilar.

Como resultado del crecimiento de los procesos maxilares, los dos procesos nasales mediales se fusionan formando el segmento intermaxilar que comprende lo siguiente:

- a) un componente labial que forma el surco subnasal de la línea media del labio superior.
- b) un componente maxilar superior que lleva los cuatro incisivos.
- c) un componente palatino que forma el paladar primario.

En dirección craneal al segmento intermaxilar se continúa con la porción rostral del tabique nasal formado por la prominencia frontonasal.

3.1.4.2 Paladar secundario.

La porción principal del paladar definitivo es formado por dos evaginaciones de los procesos maxilares que son las prolongaciones o crestas palatinas que aparecen en la 6^{ta} semana y descienden a ambos lados de la lengua.

En la 7^{ma} semana las crestas palatinas ascienden a una posición horizontal fusionándose entre sí formando el paladar secundario.

Hacia delante las crestas se fusionan con el paladar primario; el tabique nasal crece hacia abajo y va a unirse con la superficie cefálica del paladar neoformado, cuya fusión terminará a la 12^{va} semana.

2.1.4.3 Cavidades nasales.

En la 6^o semana las fositas olfatorias se profundizan a causa del crecimiento de los procesos nasales que las rodean y en parte se introducen en el mesénquima subyacente. La membrana buconasal separa las fositas de la cavidad bucal pero después de su ruptura las cavidades nasales primitivas desembocan en la cavidad bucal a través de las coanas.

Después con la formación del paladar secundario y el posterior desarrollo de las cavidades nasales las coanas definitivas se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

Los senos paranasales se desarrollan en forma de divertículos de la pared lateral de la nariz y se extiende al maxilar, etmoides, frontal y esfenoides.

3.2 Anatomía del maxilar

Los dos maxilares están unidos en la línea media por la sutura intermaxilar, observable a la altura del paladar duro, donde se unen las apófisis palatinas de ambos maxilares ¹⁶.

La parte principal es el cuerpo, en cuyo interior se encuentra el seno maxilar; presenta una apófisis cigomática, que se articula con el hueso cigomático. También presenta una apófisis frontal, de tamaño variable, que se dirige hacia atrás, hacia afuera y hacia arriba; en su cara lateral (figura 7) ¹⁶ se observa una cresta lacrimonasal anterior; y en su cara medial, una cresta para la articulación de la concha nasal inferior o cresta conchal; más cranealmente a la cresta conchal se observa una cresta etmoidal. La apófisis frontal se articula con el hueso frontal y con los huesos nasales por arriba y por delante respectivamente. Presenta además una apófisis palatina, que no llega hasta la parte más posterior del hueso, y que se articula con

la del lado opuesto para formar el paladar duro. A veces se observa una apófisis interpalatina, formada por la prolongación de los ángulos posteromediales de las apófisis palatinas de ambos maxilares, introduciéndose entre las láminas horizontales de los dos huesos palatinos ¹⁷.

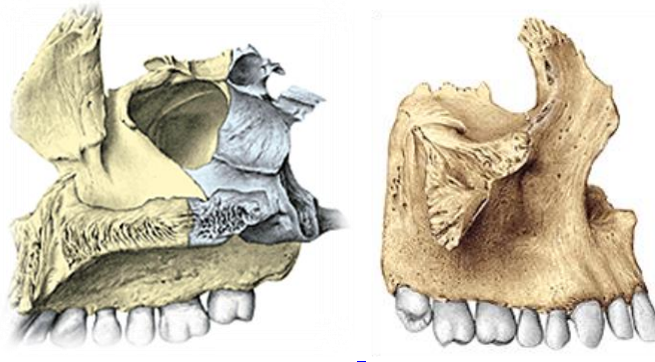


Figura 7. Vista lateral e interna del maxilar.

La parte más anterior de la apófisis palatina es más gruesa que el resto, y en ella se sitúa un semicanal que, completado con el del otro lado, forma el conducto incisivo, que se abre en las fosas nasales por dos orificios distintos, uno en cada maxilar. También presenta una apófisis alveolar, que da alojamiento a las piezas dentarias superiores, de forma que el borde libre de la apófisis es llamado limbo alveolar, en el que se labran las cavidades correspondientes a los alvéolos. La apófisis alveolar prolonga hacia abajo las caras anterior y posterior del cuerpo del maxilar. Los tabiques óseos que separan los alvéolos dentales son los tabiques interalveolares. Al nivel de las últimas piezas dentarias se observan tabiques interradiculares, que subdividen los alvéolos en cavidades que albergan las raíces del mismo diente. La cara superficial de la apófisis alveolar presenta unos relieves que se corresponden con las raíces de las piezas dentarias, entre los que destaca el correspondiente al canino, o cresta canina. Cada uno de los maxilares se articula también con el vómer, el unguis, el esfenoides, el palatino y la concha nasal inferior. A veces se observa un hueso lacrimal accesorio como consecuencia de la individualización de la zona posterior de la apófisis frontal ¹⁶.

El cuerpo del maxilar presenta una cara nasal o medial, que forma parte de la pared lateral de la fosa nasal y que se describe junto con esta. Una cara orbitaria o superior, que forma parte del piso de la cavidad orbitaria; es oblicua hacia delante, hacia fuera y hacia abajo; el borde medial de esta cara presenta semiceldillas, que se articulan con los huesos palatinos, etmoides y unguis; en su porción anterior está escotada. La cara anterior, ligeramente cóncava e irregular, está cubierta por la musculatura facial, que en su zona inferior se encuentra deprimida y forma la fosa canina; está separada de la del otro lado por la escotadura nasal; termina en ángulo denominado espina nasal anterior. La cara infratemporal o posterior forma la pared anterior de la fosa infratemporal, y está separada de la cara anterior por una cresta infracigomática. Esta cara posterior es irregularmente cuadrangular y mira hacia atrás y ligeramente hacia fuera; su zona más medial es un relieve o tuberosidad maxilar; en cuya cara lateral se ven unos orificios alveolares; en la zona superomedial de la cara posterior o infratemporal existe una pequeña zona triangular rugosa que se articula con el palatino en su zona orbitaria, por lo que se denomina triángulo palatino. La cara posterior se articula también con la apófisis piramidal del hueso palatino y con la apófisis pterigoides del esfenoides. En el borde superior de la cara posterior a veces se observa una escotadura con extremos marcados, que se suelen denominar espinas maxilares medial y lateral; la medial es a veces muy destacada, y constituye el gancho de Jubara. En su zona lateral este borde termina en la llamada apófisis oclusiva de la cisura orbitaria inferior ¹⁶.

En la cara anterior se sitúa el orificio infraorbitario; situado aproximadamente a un centímetro del reborde infraorbitario, da paso a los vasos y nervios infraorbitarios, que caminan en el conducto infraorbitario, el cual puede ser dehiscente, comunicando por una o varias grietas con el seno maxilar, o bien comunicando con la cavidad orbitaria. En la cara orbitaria del maxilar se observa un surco infraorbitario, que comienza en la escotadura situada en el borde superior de la cara posterior y que se abre en el orificio infraorbitario. A veces el orificio infraorbitario se sitúa la cresta vertical, arqueada, hacia fuera, o cresta canina, determinada por la raíz del canino y que separa la fosa canina de la llamada fosa mirtiforme ¹⁶.

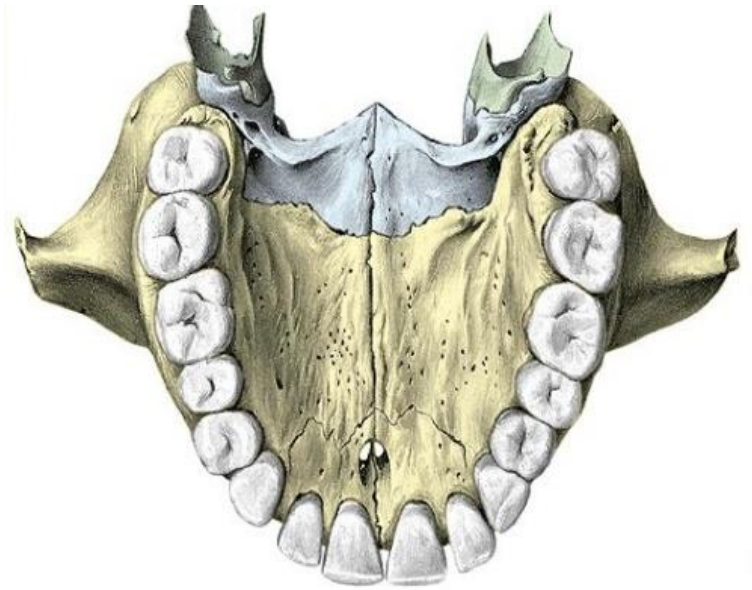


Figura 8. Vista inferior del maxilar ¹⁶.

El maxilar es, después de la clavícula, el hueso de osificación más precoz. Es de osificación conjuntiva. Como consecuencia de su desarrollo, puede persistir una hendidura entre ambas apófisis palatinas de los dos maxilares, con lo que las cavidades nasales comunican con la cavidad bucal, fisura que puede combinarse con la persistencia de la sutura incisiva, y si ésta se conserva en ambos lados, comunican las fosas nasales con la cavidad bucal por la hendidura en forma de V; en este caso, el hueso intermaxilar es independiente, lo cual suele ir asociado a otras malformaciones de las partes blandas, lo que en conjunto se denomina labio y paladar hendido ¹⁶.

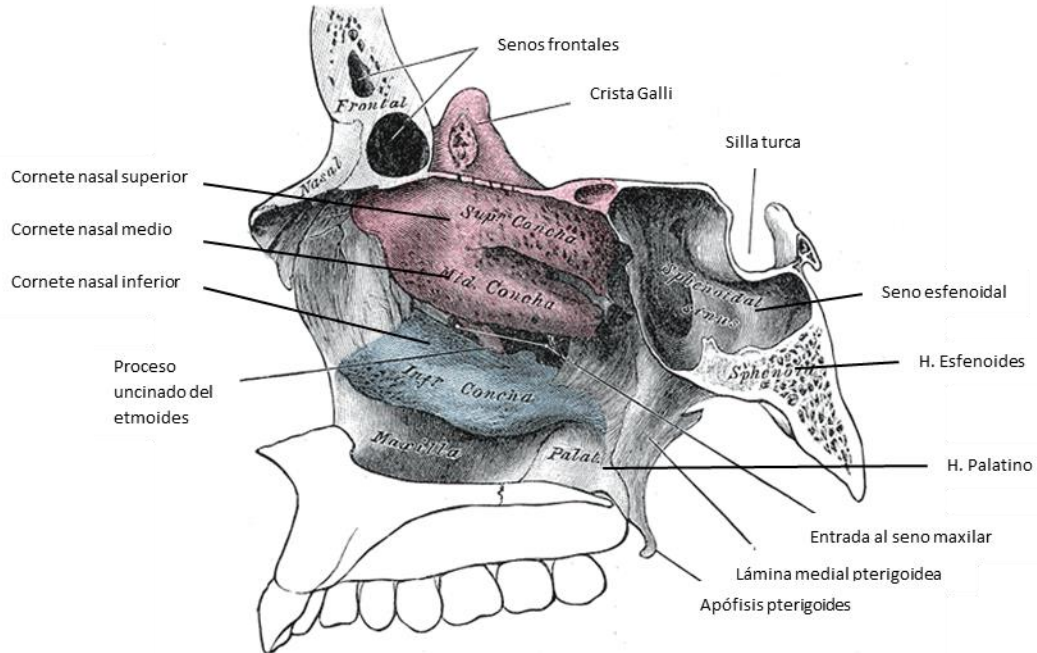


Figura 9. Relaciones anatómicas ¹⁷.

3.3 Etiología del Labio y/o paladar hendido

Los factores ambientales que contribuyen a la etiología de los trastornos de las hendiduras faciales se pueden dividir en cuatro grupos: medicamentos, productos químicos, desequilibrios metabólicos maternos (como deficiencia de ácido fólico) e infecciones maternas. La exposición materna al alcohol y medicamentos teratogénicos como retinoides, corticosteroides y anticonvulsivos (fenitoína y ácido valproico), y la deficiencia de ácido fólico durante el período periconcepcional pueden causar trastornos de hendidura. Los matrimonios consanguíneos, la edad de la madre, la diabetes materna y la obesidad también se han relacionado con un mayor riesgo de fisuras orofaciales ¹⁸.

El embrión experimenta rápidos cambios en la forma y el crecimiento entre 4 y 8

semanas a medida que el cerebro se expande y se forman los seis arcos branquiales. Los dos primeros arcos branquiales son los principales responsables del desarrollo de la cara y el cráneo. El desarrollo de la cara comienza a partir del ectomesenquima de la cresta neural, que forma cinco prominencias: el proceso frontonasal y dos procesos maxilares y mandibulares (uno de cada lado) que rodean una depresión central. Durante las semanas 5 y 6, los procesos maxilares bilaterales derivados del primer arco branquial se fusionan con el proceso nasal medial para formar el labio superior, el alvéolo y el paladar primario. El proceso nasal lateral forma las estructuras alar de la nariz. Los procesos mandibulares forman el labio inferior y la mandíbula. Durante la octava semana, los estantes del paladar maxilar bilateral ascienden a un nivel apropiado por encima de la lengua y luego se fusionan entre sí y con el paladar primario para formar el paladar secundario ¹⁹.

Dursy (1868) Propone que la fisura labial se da por la no fusión del ectodermo con el mesodermo, Veau Y stark (1954) proponen como la teoría más aceptada en la actualidad que la fisura labial se produce a nivel de las líneas de fusión por la falla de la migración del mesodermo y por último Hall como teoría reciente, plantea que se produce por una deficiencia en la migración o proliferación de tejido de la cresta neural.

El proceso de formación de estructuras faciales es el resultado de la proliferación celular, la diferenciación, la adhesión y la apoptosis. Los procesos de las células de la cresta neural están dirigidos por señales moleculares que están controladas por un grupo de genes que incluyen la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el sonic hedgehog (SHH), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el hueso. Y proteínas morfogénicas (BMPs). Las fallas o errores en cualquiera de estos mecanismos intracelulares pueden interrumpir la fusión normal de los procesos nasales medial y lateral y el proceso maxilar para causar fisuras orofaciales ²⁰.

3.4 Biología ósea

El hueso como órgano tiene, junto a su compleja composición celular, una arquitectura orgánico-inorgánica altamente especializada que se puede clasificar como tejido micro y nanocompuesto. Su matriz mineralizada consiste en 1) una fase orgánica principalmente colágena, 35% de peso seco responsable de su rigidez, viscoelasticidad y dureza; 2) una fase mineral de hidroxiapatita 65% de peso seco para refuerzo estructural, rigidez y homeostasis mineral; y 3) otras proteínas no colágenas que forman un microambiente estimulador de las funciones celulares ²¹. El tejido óseo exhibe una organización estructural jerárquica distinta de sus componentes en numerosos niveles, incluida la macroestructura (esponjosa y hueso cortical), microestructura (sistemas Haversianos, osteonas, trabéculas únicas), submicroestructura (laminillas), nanoestructura (colágena fibrilar y minerales incrustados) y sub-nanoestructura (estructura molecular de elementos constituyentes, tales como minerales, colágena y proteínas orgánicas no colágenas) ²². Macroscópicamente, el hueso consiste en una cáscara cilíndrica dura densa de hueso cortical a lo largo del eje del hueso que se vuelve más delgada con una mayor distancia desde el centro del eje hacia las superficies articulares. En los seres humanos, el hueso trabecular tiene una porosidad de 50-90% con una separación trabecular media de alrededor de 1 mm y una densidad media de aproximadamente $0,2 \text{ g/cm}^{-3}$ ^{23, 24, 25}. El hueso cortical tiene una estructura mucho más densa con una porosidad de 3-12% y una densidad promedio de 1.80 g/cm^{-3} ^{23, 26}.

En una escala microscópica, los puntales trabeculares y el hueso cortical denso están compuestos de fibras de colágena mineralizadas apiladas paralelamente para formar capas, llamadas laminillas (3-7 μm de espesor) y luego apiladas en una forma de $\pm 45^\circ$ ²¹. En el hueso maduro estas laminillas se envuelven en capas concéntricas (3-8 laminillas) alrededor de una parte central llamada *canal de Havers* que contiene nervios y vasos sanguíneos para formar lo que se llama una osteona (o un *sistema Haversiano*), una estructura cilíndrica que corre aproximadamente paralela al eje largo del hueso ²². El hueso esponjoso consiste en un marco de interconexión de barras y trabéculas en forma de placa. En un nivel nanoestructural, las estructuras más prominentes son las fibras de colágena, rodeadas e infiltradas por minerales. A nivel subnanoestructural, tres materiales

principales son los cristales óseos, las moléculas de colágena y las proteínas orgánicas no colágenas ²⁶.

La matriz ósea mineralizada está poblada con cuatro células activas de hueso: osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células de revestimiento óseo. Los tipos de células adicionales están contenidos dentro de la médula ósea que llena el canal intramedular central del eje óseo y los espacios intertrabeculares cerca de las superficies articulares ²⁷.

El hueso debe definirse como un órgano compuesto por diferentes tejidos y también sirve como un depósito mineral afectado y utilizado por el sistema endocrino del cuerpo para regular (entre otros) la homeostasis de calcio y fósforo en los fluidos corporales circulantes. Además, estudios recientes indican que el hueso ejerce una función endocrina en sí mismo mediante la producción de hormonas que regulan la homeostasis del fósforo y la glucosa que integran el esqueleto en la homeostasis mineral y nutricional global ²⁸.

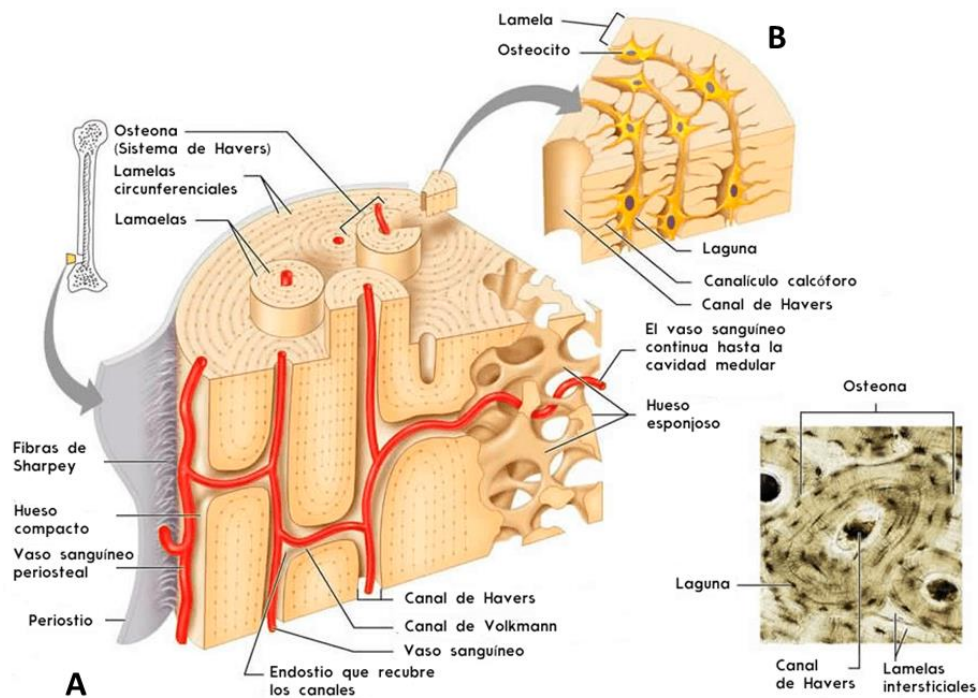


Figura 10. Esquema de un hueso cortical. **A.** Representación de la organización del hueso cortical. Se observan las osteonas formadas por laminillas concéntricas a un conducto (conducto de Havers) por el cual transcurren vasos. Otro sistema de conductos atraviesa transversalmente las osteonas y permite la comunicación de los vasos. Externamente, el hueso se recubre de periostio e internamente de una membrana llamada endostio. **B.** Esquema de los osteocitos y sus prolongaciones inmersos en la matriz ósea del hueso cortical ²⁹.

El hueso es una forma altamente dinámica de tejido conectivo que se somete a una remodelación continua (la eliminación orquestada de los huesos por osteoclastos seguida de la formación de hueso nuevo por los osteoblastos) para adaptar su estructura a las cambiantes demandas funcionales (carga mecánica, estado nutricional, etc.). Desde el punto de vista de la ciencia material, la matriz ósea es un material compuesto de una matriz de fibra laminar polimérica-cerámica y cada uno de estos aspectos de diseño y material influye en las propiedades mecánicas del tejido óseo ³⁰.

Las propiedades mecánicas dependen de la composición del hueso (porosidad, mineralización, etc.), así como de la organización estructural (arquitectura ósea trabecular o cortical, orientación de la fibra de colágeno, daño por fatiga, etc.)

El tejido óseo también es conocido por ser mecano-receptivo; tanto el remodelado óseo normal y fractura o defecto de curación son influenciados por estímulos mecánicos aplicados en el sitio del defecto de regeneración y el tejido óseo circundante ³¹. A diferencia de la mayoría de los otros órganos en el cuerpo humano, el tejido óseo es capaz de una verdadera regeneración, es decir, la curación sin la formación de tejido cicatricial fibrótico ³². Durante el proceso de curación, los pasos básicos del desarrollo del hueso fetal se recapitulan y la regeneración ósea de esta manera no difiere estructural o mecánicamente del tejido óseo circundante no dañado ³.

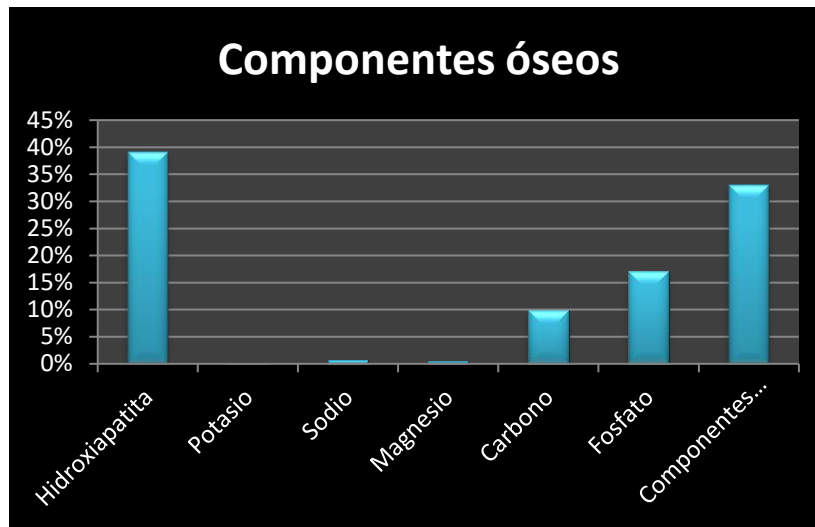


Figura 11. Gráfica de componentes inorgánicos óseos ³³.

3.4.1 Componentes óseos

Células óseas: se encuentran dentro del estroma de la médula ósea, que es rico en células madre mesenquimales. De los estudios de Friedenstein en 1976 se sabe que cinco tipos de células distintas pueden originarse a partir de estas células madre: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos³⁴; en respuesta a diferentes señales moleculares que inician la cascada de activación de diferentes genes.

Diferenciación osteoblástica: actualmente se sabe que la diferenciación hacia la línea osteoblástica está controlada por genes relacionados con la familia Hedgehog, de los cuales los más conocidos son: *Ihh* (*Indian hedgehog*) y *Shh* (*Sonic hedgehog*). También son esenciales el factor de transcripción *Cbfa1* (core-binding factor a-1, también llamado *Runx2*) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), que constituyen los reguladores más potentes de la diferenciación osteoblástica del tronco celular mesenquimal ³⁵.

Marcadores de diferenciación: a medida que las células precursoras se diferencian, expresan proteínas específicas de su función, o marcadores, en la membrana celular. La expresión de Cbfa1 es la primera indicación de diferenciación osteogénica ³⁶, cuyo nivel máximo se alcanza en los preosteoblastos. La colágena I y la osteopontina (OPN) se expresan desde el principio en las células osteoprogenitoras. De la misma manera, la fosfatasa alcalina (ALP) es una proteína de superficie que podría participar en la regulación de la proliferación, migración y diferenciación de las células osteoblásticas. La sialoproteína ósea (BSP) y la osteocalcina (OCN) son marcadores de diferenciación de pre osteoblastos a osteoblastos y aparecen cuando comienza la mineralización. La expresión de estas proteínas es especialmente útil como marcadores osteogénicos en las etapas finales de la diferenciación osteoblástica ³⁵.

Los osteoblastos: son células grandes (20-30 μm), en forma de un poliedro, con un citoplasma basófilo, y con un retículo endoplásmico rugoso sustancial y un aparato de Golgi. Proviene de las células madre mesenquimales de la médula ósea, el endostio, el periostio y los pericitos perivasculares ³⁷. Emiten procesos citoplasmáticos hacia la matriz, que se comunican con la red de osteocitos y los osteoblastos vecinos. Los osteoblastos y los osteocitos se comunican entre sí mediante proteínas o integrinas transmembrana, que actúan como un enlace entre las células o entre una célula y la matriz extracelular, permitiendo el paso de mensajeros tales como calcio, citoquinas y prostaglandinas. En estas células, la conexión intercelular es Connexin 43 ³⁷. Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o el material osteoide a una velocidad de 2 a 3 μm por día, y expresan una enzima característica, la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a una velocidad de 1-2 μm por día. Ahora se sabe que los osteoblastos:

- Sintetizan las proteínas de colágena y no colágena de la matriz ósea orgánica.
- Dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular.

- Contribuyen a la mineralización del material osteoide, debido a la fosfatasa alcalina.
- Median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos, a través de la síntesis de citocinas específicas.
- Sintetizan factores de crecimiento.

La vida media de los osteoblastos humanos es de 1 a 10 semanas, al final de los cuales pueden desaparecer por apoptosis, transformarse en células de revestimiento óseo o en osteocitos [15%]³⁴. Ambos tipos de células representan etapas más avanzadas de maduración. Las células del revestimiento óseo son alargadas y planas, con núcleos fusiformes y organelos escasos. Pueden expresar los marcadores osteoblásticos mencionados anteriormente, como sialoproteína ósea, osteopontina, osteonectina y fosfatasa alcalina, así como el receptor de la hormona paratiroidea (PTH). Permanecen a lo largo de la superficie endostial, formando con el endosteo una capa protectora en la superficie del hueso, que desempeña un papel importante en la activación de la remodelación ósea³⁵.

El osteocito: una vez que la matriz se mineraliza, algunos osteoblastos permanecen atrapados dentro, transformándose en osteocitos. Los osteoblastos, los osteoclastos y las células del revestimiento óseo se encuentran en la superficie del hueso, mientras que los osteocitos están en el interior. Los osteocitos son las células más abundantes en los huesos (hasta 10 veces más que los osteoblastos). Son estrelladas y se encuentran en el interior de las lagunas, los procesos citoplásmicos se comunican entre sí a través de canaliculos óseos llenos de líquido óseo extracelular. De esta manera, los osteocitos se organizan en un sincitio de células interconectadas que forma una estructura única, con la ventaja de que hay una gran superficie de contacto tanto en el interior como hacia la superficie del hueso, asegurando el suministro de oxígeno y nutrientes. Cuando se produce un traumatismo en el hueso, el cese en el suministro de sangre provoca hipoxia y necrosis de los osteocitos situados a más de 0,1 mm de un vaso capilar³⁸. Los osteocitos también participan en la síntesis y mineralización de la matriz osteoide,

pero se cree que su función principal es controlar la remodelación ósea, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, un fenómeno conocido como mecanotransducción ³⁹.

Los osteocitos constituyen la etapa final de la línea osteoblástica y son incapaces de autorrenovación. Tienen los mismos marcadores que los osteoblastos, pero también tienen un marcador específico, CD44, un receptor de membrana, expresado fuertemente en los osteocitos y negativo en los osteoblastos y las células del revestimiento óseo ³⁸ (figura 12)⁴⁰.



Figura 12. Corte histológico del hueso.

Los osteoclastos: son las células responsables de la reabsorción. Estas son células grandes (100 μm), multinucleadas, ricas en mitocondrias y vacuolas. Los osteoclastos contienen fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), que permite la defosforilación de las proteínas, cuya actividad se utiliza para su identificación tanto *in vivo* como *in vitro*. Además, poseen receptores para la calcitonina. Se originan en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea conocidas como "unidades de formación de colonias de granulocitos y macrófagos" (GM-CFU), precursores de macrófagos y monocitos. Tienen dos características especiales en la membrana: un borde ondulado, donde tiene lugar la reabsorción, y un área clara rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Con este fin, los

osteoclastos se mueven hacia el área a ser reabsorbida y luego se adhieren inmediatamente a la superficie del hueso mineralizado con el borde ondulado y sellando los bordes del área con las integrinas. La integrina osteoclástica, particularmente $\alpha\text{v}\beta3$, reconoce la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) en la colágena y otras proteínas de la matriz osteoide. En este nivel el pH es ácido ya que secretan ácidos (H^+) generados por anhidrasa carbónica II y enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, etc. ⁴¹, que inician la resorción ósea mediante la solubilización de la primera orgánica y luego la matriz mineral. Con respecto a la osteoclastogénesis, actualmente se sabe que los osteoblastos son fundamentales para la formación de osteoclastos. Por lo tanto, el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos se requiere en las primeras fases de osteoclastogénesis para la formación de células multinucleadas gigantes. El conocimiento actual sobre la regulación de la osteoclastogénesis se basa en la existencia de 3 moléculas clave: OPG (osteoprotegerina, una proteína soluble sintetizada por osteoblastos y preosteoblastos), RANKL (un ligando situado en la superficie de los osteoblastos y preosteoblastos) y RANK (un receptor de los anteriores, situado en las membranas de los osteoclastos y los pre-osteoclastos). El RANKL (activador del receptor del ligando NF κ B) anteriormente denominado ODF (factor de diferenciación de osteoclastos) es una citocina transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁴². La interacción entre RANKL y su receptor RANK inicia la actividad y diferenciación osteoclástica, aumentando la reabsorción. Asimismo, los efectos de RANKL tanto *in vivo* como *in vitro* son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), una proteína circulante que pertenece a la superfamilia de receptores de TNF ⁴³. Cuando OPG y RANKL se unen, la unión entre RANK y RANKL se inhibe, y por lo tanto la diferenciación osteoclástica también se inhibe. Por esta razón, OPG, RANK y RANKL son importantes reguladores de la osteoclastogénesis ⁴² (figura 13)⁴⁴.

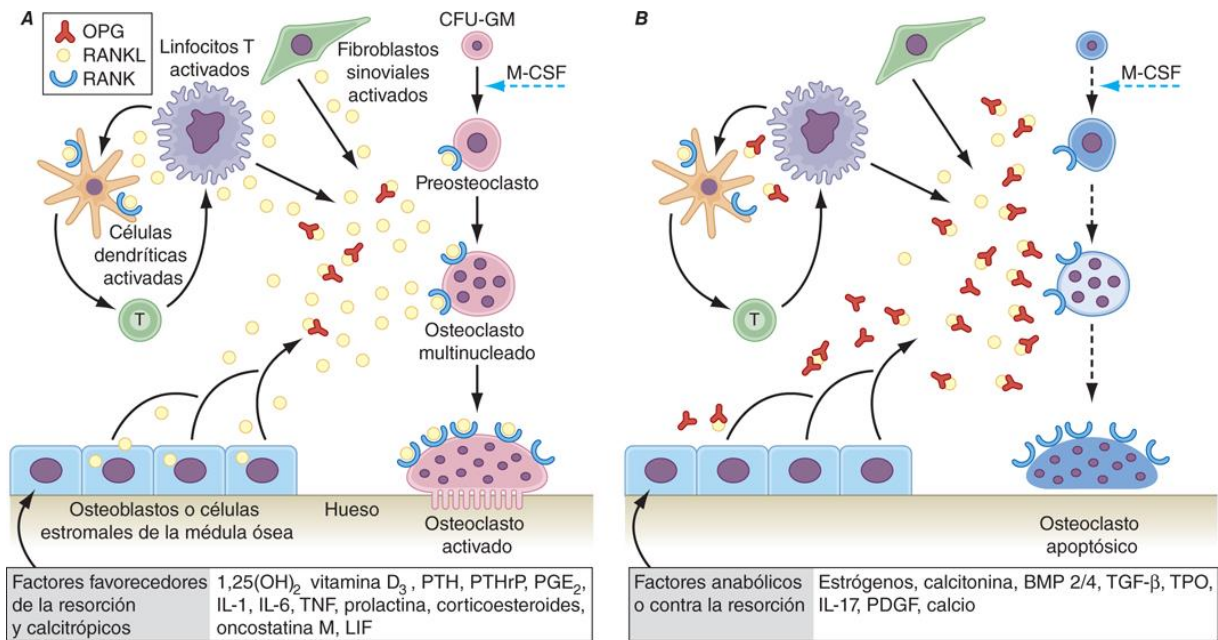


Figura13. Modelo OPG – RANKL – RANK.

Matriz orgánica: la matriz orgánica o material osteoide constituye un tercio de la masa ósea. Está formado fundamentalmente por proteínas, especialmente colágena (90%). La matriz juega un papel importante en todo el sistema óseo, un hecho que se hace evidente cuando aparece la enfermedad del colágeno, como la osteogénesis imperfecta. Sin embargo, la matriz mineralizada extracelular debería considerarse ahora como algo más que un reservorio de calcio y fósforo, ya que constituye una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular y en la integridad y función del tejido óseo ⁴⁵.

El 90% de la matriz extracelular (MEC) está compuesta de colágena, sobre todo tipo I (> 95%) y tipo V (<5%). También se ha encontrado la presencia de pequeñas cantidades de colágena tipo III, relacionado con fibras de Sharpey, y tipo XII, formado bajo estrés mecánico. En la molécula de colágena se encuentra la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), que es reconocida por las integrinas superficiales de las células óseas ⁴⁶. Característicamente contienen los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina, siendo este último un marcador específico de todos los fenotipos de colágeno y sus valores de secreción urinaria están directamente relacionados con

la tasa de resorción ósea ⁴⁷. Las fibras de colágena se establecen mediante puentes de hidrógeno entre aminoácidos y mediante la formación de puentes de piridinolina entre lisinas e hidroxilisinas. Sin embargo, el colágeno no tiene una gran afinidad por el calcio, por esta razón otras proteínas están involucradas en la deposición de minerales ⁴⁵.

Proteínas no colágenas entre las que se destacan los proteoglicanos que son moléculas grandes y constituyen el 10% de las proteínas que no son de colágena. En la matriz osteoide hay cuatro tipos de proteoglicanos: hialuronano y sulfato de condroitina los cuales son moléculas grandes y participan en las etapas iniciales de la morfogénesis ósea, mientras que el biglicano y decorina son moléculas más pequeñas y aparecen en las siguientes fases de formación ósea ⁴⁵.

Proteínas con ácido γ -carboxiglutámico que son osteocalcina (OCN) y la proteína de la matriz con ácido γ -carboxiglutámico. Este es un aminoácido que se une al calcio y requiere vitamina K para su síntesis. La osteocalcina es una proteína de matriz pequeña sintetizada por osteoblastos y plaquetas. Dependiente de las vitaminas D y K, representa el 15% de las proteínas de la matriz que no son de colágena y contiene 3 moléculas de ácido γ -carboxiglutámico. Sus niveles plasmáticos han sido considerados como uno de los marcadores bioquímicos de la osteogénesis, estando relacionados con el número y la actividad de los osteoblastos ⁴⁵.

Glicoproteínas que son osteonectina, fosfatasa alcalina y proteínas con el tripéptido RGD (Arg-Gly-Asp). La osteonectina es una glicoproteína con una gran afinidad por la colágena tipo I, el calcio y la hidroxiapatita. Representa el 25% de las proteínas que no son de colágena. Se cree que desempeña un papel en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células. En el hueso es necesario para la mineralización normal. La fosfatasa alcalina es una enzima que libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos y es necesaria para la mineralización. Varias isoenzimas existen; el hueso se considera un buen marcador de actividad osteoblástica. Hay fundamentalmente cinco proteínas con el tripéptido RGD, también llamado *SIBLINGS* (ligando de unión a integrina pequeña, glicoproteína

Nlinked): osteopontina, sialoproteína ósea, fibronectina, trombospondina y vitronectina. Estas glicoproteínas son fundamentales para la regeneración ósea y los procesos de remodelación, con una secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) que es reconocida por los osteoblastos y las integrinas osteoclastos ($\alpha v\beta 3$, entre otros). También actúan como receptores de la superficie de la célula ósea, lo que permite la adhesión de las células a la matriz extracelular y la activación de las señales ⁴⁵.

Proteínas que se originan del plasma: una mayor proporción de estas se encuentra en la matriz ósea orgánica que en el plasma. Son albúmina y $\alpha 2$ -SH-glicoproteína, probablemente relacionadas con la deposición de calcio en la matriz osteoide ⁴⁵.

Factores de crecimiento: son polipéptidos, sintetizados dentro del propio hueso o derivados de otros lugares (hígado, plaquetas, etc.) que participan en la diferenciación autocrina o paracrina, el crecimiento y la proliferación de las células²⁷.

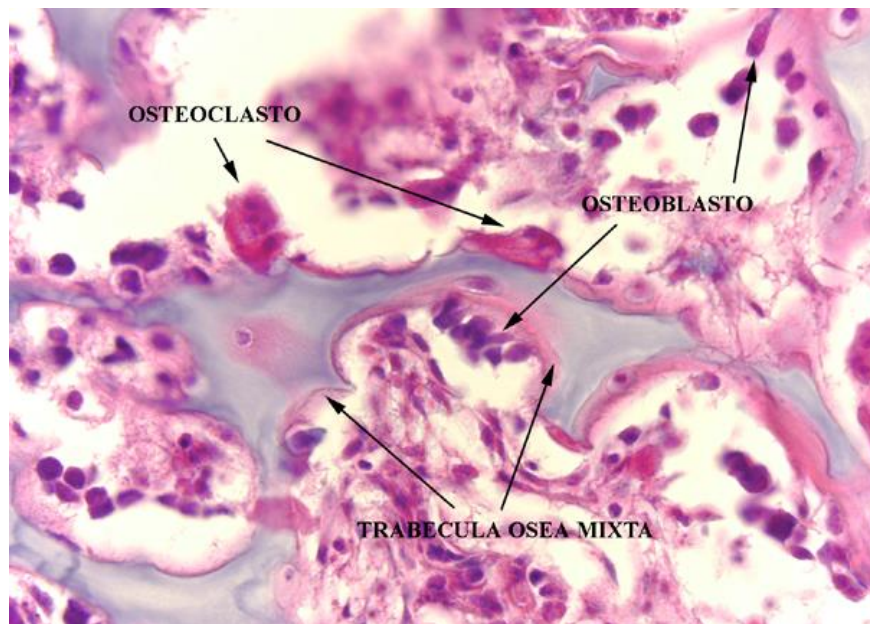


Figura 14. Corte histológico de hueso ⁴⁰.

Fase mineral: finalmente, el componente mineral del hueso representa el 65% de la masa ósea. Está formado por calcio, fosfato y carbonato en proporciones de 10:6:1 en forma de pequeños cristales de hidroxapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y, en pequeñas

cantidades, magnesio, sodio, potasio, manganeso y fluoruro. El plasma está sobresaturado con calcio y fósforo con respecto a la hidroxiapatita, por lo que debe haber sustancias que inhiban la mineralización. Las proteínas con capacidad adhesiva favorecen la mineralización, mientras que los proteoglicanos, el magnesio, el ATP y los pirofosfatos actúan como inhibidores ²⁷.

Después del trauma, se produce una respuesta inflamatoria y un hematoma inicial, con glóbulos rojos, plaquetas y fibrina. Las células liberan interleucinas y factores de crecimiento, desencadenando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células madre. Estas señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos, creando un nuevo tejido fibrovascular que reemplaza al coagulado inicial. Todo esto está regulado por una serie de interacciones complejas entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. El suministro vascular, la síntesis proteica y la mineralización son fundamentales para este proceso ³⁵.

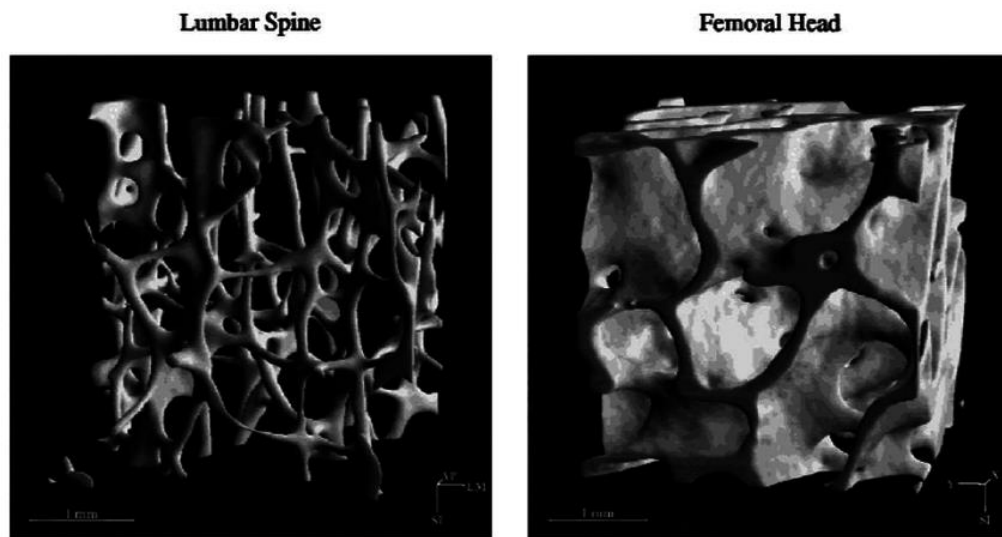


Figura 15. Estructuras óseas típicas del hueso esponjoso de la columna lumbar y la cabeza femoral. En la columna lumbar dominan las trabéculas parecidas a bastones. La estructura trabecular encontrada en la cabeza femoral, sin embargo, es en general más parecida a platos ⁴⁸.

3.4.2 Proceso de remodelación ósea

Las células mesenquimatosas pluripotenciales se diferencian directamente en el seno del tejido conjuntivo en células formadoras de hueso (osteoblastos) en respuesta a las moléculas de adhesión y los factores solubles de señal. Este tipo de formación ósea directa es lo que caracteriza el desarrollo del hueso intramembranoso (osificación intramembranosa). Existe también el proceso de osificación endocondral, en el cual las células mesenquimáticas siguen un camino hacia la estirpe celular condrogénica en lugar de hacerlo hacia la osteogénica; el motivo tampoco está bien identificado, pero se especula que las BMPs y la síntesis local de factores angiogénicos o angiogénéticos como el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), actúan en esas localizaciones, modulando la expresión del fenotipo celular hacia esta línea condrogénica ⁴⁹.

Donde se hace más evidente este proceso es en los centros de osificación primaria de los huesos largos, entre la epífisis y la metáfisis. En la metáfisis, los condrocitos en diferentes estadios de evolución se disponen ordenadamente en forma de columnas longitudinales, lo que permite el crecimiento del hueso en longitud a través de los centros de osificación secundaria cuando los osteoblastos provenientes del pericondrio invaden los espacios dejados por los condrocitos degenerados e inician la formación ósea ⁵⁰.

Independientemente de la ruta de la histogénesis ósea, no existe ninguna diferencia bioquímica, morfológica o funcional entre el hueso endocondral y el intramembranoso, y durante la reparación ósea del esqueleto en el adulto también responde a los mismos factores. Las diferencias entre estos huesos de distinto origen se encuentran en la carga funcional y la vascularización. Por ejemplo, el hueso intramembranoso tiene una vascularización mayor que el de las extremidades, lo que puede ser un factor determinante en cuanto a permitir una mayor concentración de BMPs a nivel local. La transformación de hueso esponjoso en hueso compacto se debe al aumento de espesor de las trabéculas con la

progresiva invasión de los espacios medulares por parte del tejido mineralizado que causa una reducción dimensional de las cavidades preexistentes. El hueso que llena estas cavidades se forma de una manera más lenta, tiene una disposición más ordenada y los haces de colágena se encuentran paralelos entre sí constituyendo unas formaciones denominadas osteonas o sistemas haversianos. Cuando se produce una fractura, las células y las moléculas de señal aparecen en el sitio de la lesión para repararla de la misma manera que en el proceso embriogénico ⁴⁰.

En el momento inicial de la fractura se desencadena una respuesta inflamatoria con activación del complemento y rotura de vasos; la degradación proteolítica de la matriz extracelular aporta factores quimiotácticos para los monocitos y los macrófagos y una vez que éstos se activan liberan el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) que estimula a las células endoteliales a expresar el activador del plasminógeno y la procolagenasa. La sangre extravasada forma un coágulo, y las plaquetas que lo integran tienen una función dual: la hemostasia y la liberación de factores moduladores para el proceso de reparación (I PDGF, TGF- β , y el FGF) ³¹.

La zona dañada presenta una hipoxia debido a la rotura de los vasos sanguíneos y como consecuencia se produce una disminución del pH, condiciones necesarias para que actúen los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares que eliminan los detritus celulares, a la vez que secretan factores que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis ³¹.

Después de tres a cinco días de la fractura, se constituye un tejido de granulación consistente en vasos, colágena y células. La colágena será el sustrato que contenga los factores a los que serán sensibles las células y constituirá el lugar al que ellas se anclarán cuando lleguen a través de los vasos, del periostio, del endostio y de la médula ósea, diferenciándose posteriormente en osteoblastos y condroblastos. La maduración del tejido de granulación se produce en varias semanas hasta que se forma el callo óseo que más tarde será sustituido por hueso fibroso inmaduro y posteriormente por hueso lamelar. El papel del callo óseo es estabilizar los

fragmentos de la fractura, ya que si existe movilidad este proceso no puede llevarse a cabo, con lo que el tejido que predominará será de tipo cartilaginoso ²⁸.

El último proceso que ocurre en la cascada de fenómenos de reparación ósea es el remodelado, se trata de un proceso de activación-reabsorción-formación, donde los osteoclastos se activan produciendo las lagunas de Howship, que serán repobladas por osteoblastos que expresan osteoide, y cuando éste se calcifica se restaura la morfología ósea. Este equipo de células se denomina unidad básica multicelular ⁵¹.

El proceso, activación-reabsorción-formación en los humanos se produce en un periodo de tiempo comprendido entre 3 y 6 meses; el proceso de remodelado en hueso cortical se lleva a cabo por los osteoclastos que labran un túnel que posteriormente se repuebla de osteoblastos. A esta unidad funcional que constituyen ambas células se le denomina cono de corte. El cono de corte actúa en la matriz como una especie de taladro, acompañado por las estructuras vasculares que crecen a medida que avanza su actividad erosiva. A cierta distancia del frente de erosión se alinean los osteoblastos, bordeando las paredes erosionadas de la matriz, que se disponen en forma progresiva para cerrar el túnel creado por los osteoblastos pero sin llegar a obliterarlo. El resultado final de todo este proceso será un conducto de Havers ⁵².



Figura 16. Regeneración ósea, modelo modificado de Boyle WJ ⁵¹.

3.4.3. Anatomía y fisiología del suministro de sangre al hueso.

Van Leeuwenhoek y Havers observaron los canales y los vasos en el hueso a finales del siglo XVII y se confirmó que estaban vinculados al suministro de sangre por Albinus a mediados del siglo XVIII. En el siglo XX, los avances en ortopedia dieron un fuerte impulso a los estudios funcionales detallados de la vasculatura ósea, con contribuciones pioneras de Trueta y colegas^{53, 54}. Los estudios clave realizados por Brookes y sus colegas demostraron que el suministro de sangre principal de los huesos largos y sanos se derivó de las arterias nutrientes principales, que penetran la corteza y perfunden los sinusoides medulares, luego salen a través de múltiples venas pequeñas. El hueso cortical está perfundido por una mezcla de sangre arterial que se origina en las arterias nutrientes principales, así como en las arterias periósticas separadas, más pequeñas. Por lo tanto, el flujo de inundación en los huesos largos, al menos desde los adultos jóvenes, es en gran parte centrífuga^{55, 56} (figuras 17y 18)⁵⁷.

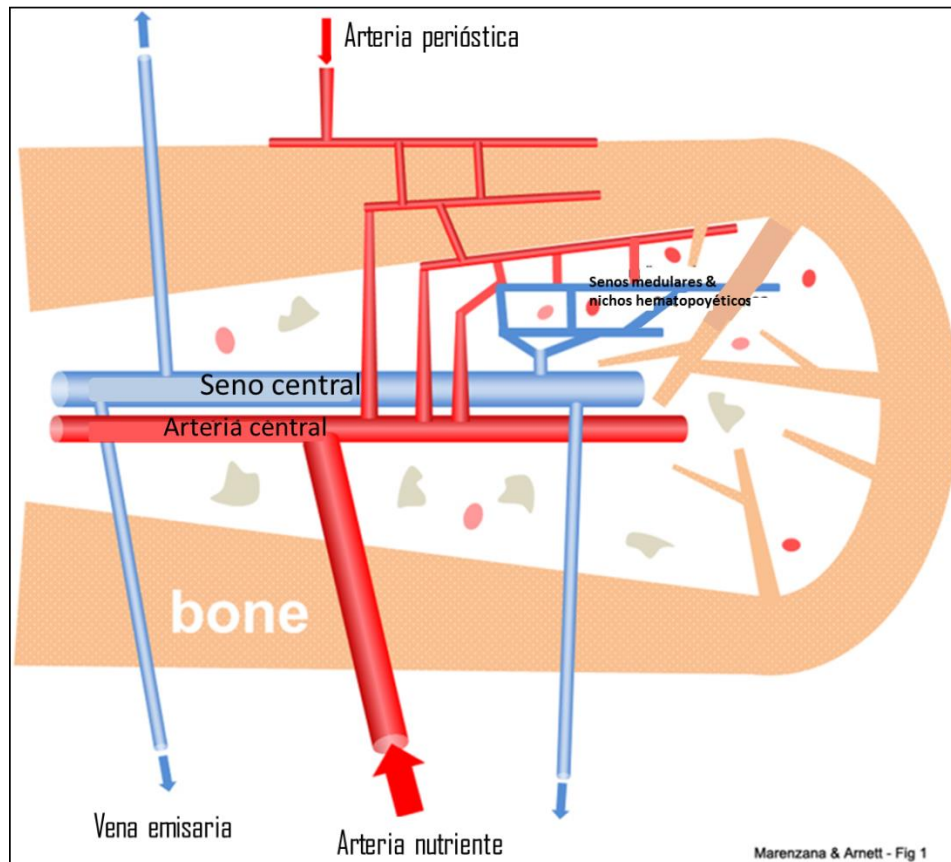


Figura 17. Diagrama esquemático que muestra la disposición general del suministro vascular al hueso adulto sano. El suministro de sangre principal se deriva de una o más arterias de nutrientes, que penetran en la médula y se conectan al suministro arterial perióstico más pequeño para permitir la perfusión del hueso cortical. Las ramas arteriales se drenan hacia los senos arteriovenosos en la médula que soportan las células hematopoyéticas y estromales. La sangre sale de la cavidad medular a través de múltiples venas pequeñas que penetran en la corteza. Por lo tanto, la perfusión es predominantemente centrífuga, al menos en el hueso adulto joven.

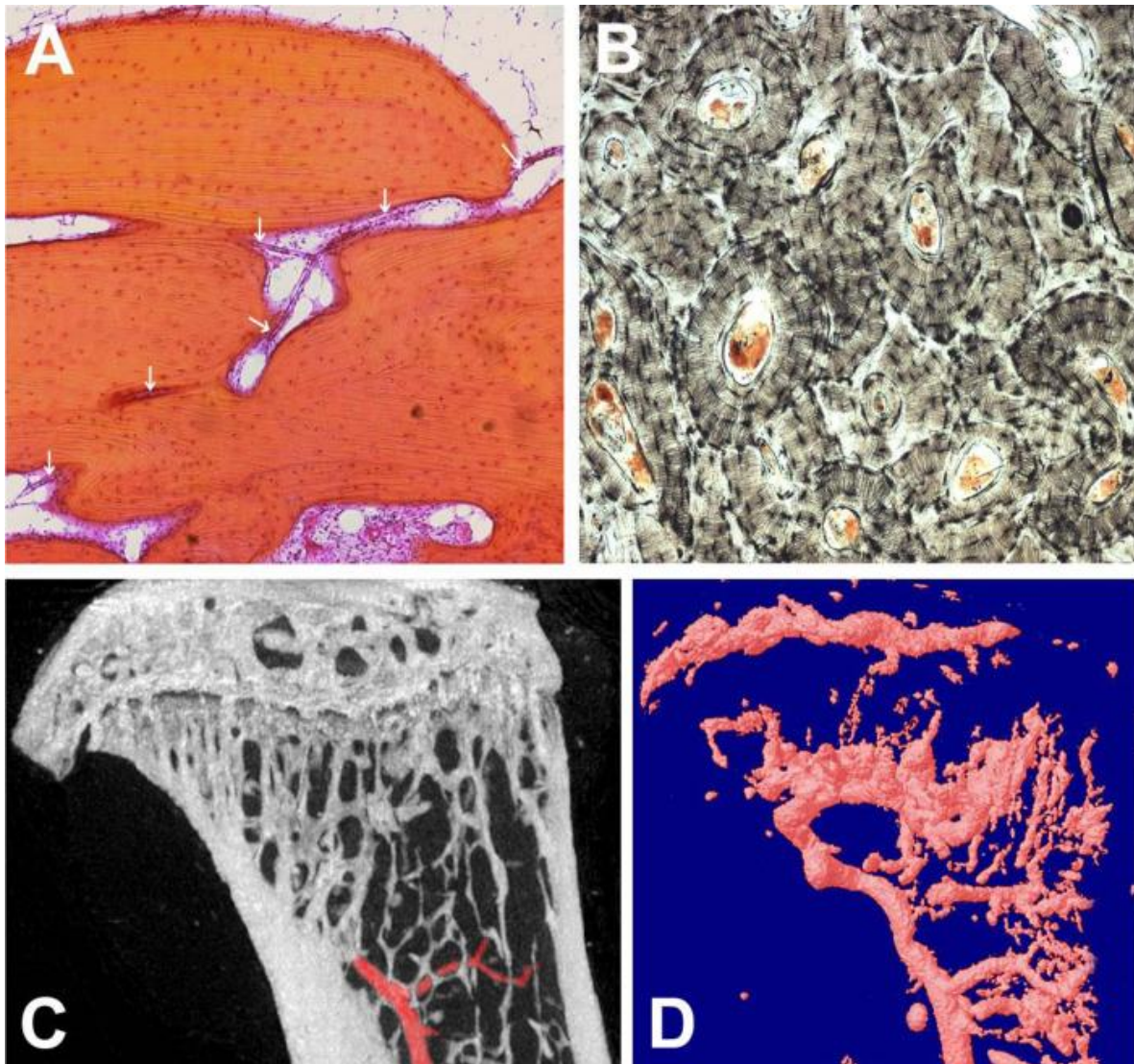


Figura 18. Vasculatura ósea. A: micrografía de luz que muestra un vaso sanguíneo de pared delgada (flechas blancas) que penetra en el hueso cortical lamelar de la falange humana adulta; Sección longitudinal, ancho de imagen 1.5 mm. B: Sección transversal de la falange humana (suelo con negro de humo) que muestra sistemas de Havers con canales de vasos sanguíneos centrales; ancho de la imagen 2 mm. C: Exploración MicroCT de una sección sagital (2-D) de tibia de ratón adulto infundida *ex vivo* con un agente de contraste radiopaco que muestra el vaso medular principal (resaltado en rojo), ancho de la imagen de 3,5 mm. D: Representación tridimensional de la red vascular y los senos nasales de la misma tibia, reexaminada por microCT después de descalcificar el hueso.

El hueso sano requiere un flujo sanguíneo sustancial para suministrar el oxígeno y los nutrientes necesarios, y para eliminar el dióxido de carbono, el ácido y otros productos de desecho metabólico. Las estimaciones de la proporción del gasto cardíaco recibido directamente por el esqueleto oscilan entre el 5,5% y el 11%

^{58,59}. La rica perfusión del hueso refleja no solo los requisitos de las células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos), sino también de la médula ósea (células del linaje hematopoyético, células estromales y adipocitos), así como células endoteliales. Los huesos largos se forman a partir de rudimentos de cartílago embrionario que son invadidos por los vasos sanguíneos y las células óseas. El suministro vascular del hueso permite un rápido crecimiento, remodelación (incluida la capacidad de respuesta mecánica) que no es posible en el cartílago, que es esencialmente avascular ⁵⁷.

3.4.3.1 Efecto del oxígeno en la función de las células óseas.

Durante mucho tiempo se ha reconocido que el crecimiento óseo (incluida la osificación endocondral durante el desarrollo) y la reparación se producen en asociación con un rico suministro vascular. A la inversa, se sabe que el deterioro del suministro de sangre reduce el crecimiento y la reparación, causa pérdida ósea y, en última instancia, necrosis ⁵⁴. Estas observaciones son claramente consistentes con el papel de la vasculatura en el suministro de nutrientes, minerales y factores reguladores al hueso.

La hipoxia se produce cuando se reduce o interrumpe el suministro de sangre a los tejidos. La tensión de oxígeno (pO_2) en la sangre arterial es de aproximadamente 12,64 kPa (12%); en sangre venosa y capilar es de aproximadamente 5,32 kPa (5%), aproximadamente una cuarta parte de la del aire atmosférico. En los tejidos normales, la mediana de los valores intersticiales de la pO_2 oscila entre el 3 y el 9% ⁶⁰. Las mediciones de los aspirados de médula ósea de donantes voluntarios humanos normales produjeron valores medios de pO_2 de 6.6% ⁶¹. Las concentraciones de oxígeno celular normalmente se mantienen dentro de rangos fisiológicos estrechos. Las células responden a cambios en la pO_2 a través de la degradación dependiente de oxígeno de los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF). En presencia de oxígeno, las prolin hidroxilasas, que utilizan oxígeno molecular (con ascorbato como cofactor), atacan selectivamente el HIF-1 α y el HIF-

2a para hidroxilar selectivamente dos residuos de prolina conservados, que marcan eficazmente el HIF- α para la poliubiquitinación y la degradación proteasomal. En ausencia de oxígeno suficiente, las prolil hidroxilasas están inactivas y los residuos de prolina en HIF- α permanecen sin modificar; HIF- α está estabilizado y heterodimeriza con su compañero de transcripción, HIF- β . El heterodímero HIF se une a elementos de respuesta a la hipoxia en secuencias promotoras de genes diana, iniciando la transcripción de genes regulados por hipoxia involucrados en una variedad de procesos celulares, incluida la angiogénesis (de los cuales el factor de crecimiento endotelial vascular ^{62, 63}).

La hipoxia estimula fuertemente la cantidad y el tamaño de los osteoclastos formados en cultivos de médula de ratón o células mononucleares de sangre periférica humana, lo que produce grandes aumentos en la formación de fosas de reabsorción. La formación óptima de osteoclastos se produjo en 1-2% de O₂ (con reoxigenación poco frecuente), pero la osteoclastogénesis y la reabsorción se elevaron incluso en los cultivos gaseados con 0.2% de O₂ ⁶⁰. Por el contrario, la hiperoxigenemia disminuye la formación y función de los osteoclastos ⁶⁴. Estas respuestas son consistentes con la acción estimuladora conocida de la hipoxia en otras células del linaje monocito-macrófago, y la adaptación de dichas células para funcionar en ambientes hostiles y carentes de oxígeno ⁶⁰. La hipoxia también está asociada con la acidosis tisular, y un pH ambiente reducido es un requisito bien conocido para la activación de osteoclastos maduros ⁶⁰ (Figura 19)⁵⁷.

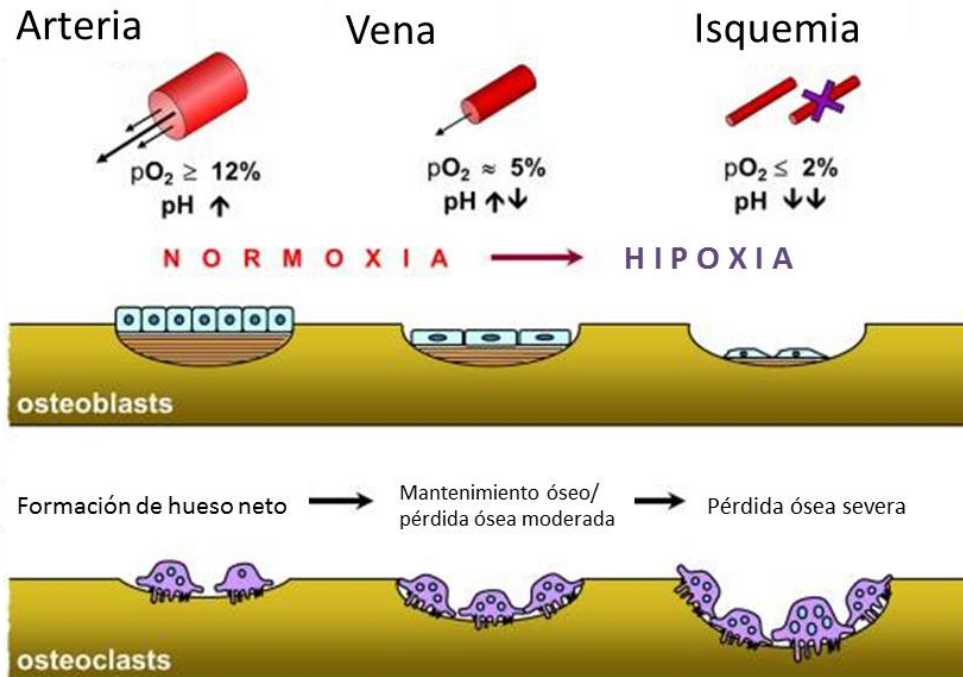


Figura 19. Diagrama esquemático que resume los efectos clave del oxígeno en la función de las células óseas. La función del osteoblasto (proliferación, diferenciación y producción de colágeno) se inhibe en la hipoxia; Los osteoblastos entran en estado de reposo. En contraste, la hipoxia estimula la formación de osteoclastos a partir de células precursoras mononucleares (en presencia de RANKL y M-CSF), lo que resulta en un aumento de la reabsorción ósea. El impacto negativo de la hipoxia se ve agravado por la acidosis que lo acompaña, que bloquea la mineralización de la matriz y estimula la reabsorción de los osteoclastos maduros.

En contraste, la hipoxia tiene efectos inhibitorios profundos sobre los osteoblastos. Los niveles ambientales de pO_2 por debajo del 2% resultan en una abolición casi completa de la formación ósea por parte de los osteoblastos primarios cultivados (Figura 19). La inhibición de la osteogénesis en la hipoxia se debió a reducciones en el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos, con inhibición de la proliferación celular, producción de colágeno y fosfatasa alcalina. El efecto inhibitorio de la hipoxia sobre la producción de colágeno puede implicar una disminución de la expresión y la actividad de las enzimas dependientes de oxígeno, la prolil 4-hidroxilasa (un miembro de la misma familia de enzimas que las prolil hidroxilasas dependientes de oxígeno que actúan sobre HIF α) y la lisil oxidasa, que son necesarios para la modificación post-traduccional de moléculas de colágeno.

Curiosamente, la hipoxia crónica (a diferencia de la anoxia) no aumenta la muerte celular en los osteoblastos, sino que induce un estado reversible de inactividad ⁶⁵.

3.4.3.2 Nichos vasculares en el hueso.

La anatomía fina de la vasculatura en el hueso requiere técnicas especializadas para estudiar histológicamente, no solo por las dificultades técnicas que presenta el hueso en sí, sino también porque los vasos y los sinusoides son en su mayoría muy delicados, con paredes muy delgadas, o que consisten solo de endotelio celular ⁶⁶. La médula ósea es un sitio para la hematopoyesis, además de actuar como una reserva para las células estromales que podrían diferenciarse en osteoblastos, fibroblastos y los adipocitos que constituyen la mayor parte de su volumen. Aunque la pO₂ media en la médula sana puede estar en el rango de 6 a 7% ⁶¹, los modelos matemáticos predicen que la pO₂ puede caer tan bajo como 1% en los microentornos más alejados de los capilares ⁶⁷. En ausencia de evidencia experimental clara, dichos sitios hipóxicos se postulan para proporcionar nichos favorables al mantenimiento de células madre hematopoyéticas indiferenciadas ⁶³. Aunque la evidencia experimental muestra que la hipoxia en realidad estimula la formación de osteoclastos, al menos a partir de células mononucleares de médula mixta ⁶⁰, este concepto es consistente con el mantenimiento de células inactivas e indiferenciadas del linaje estromal ⁶⁰.

Otro microambiente vascular que ha llamado la atención en los últimos años es el "compartimento de remodelación ósea" o "dosel", descrito por primera vez por Hauge en 2001. Este dosel está formado por células aplanadas de tipo osteoblasto en una etapa temprana de diferenciación, similar al revestimiento óseo. Se propone que sea un sitio en el que la formación de resorción ósea tenga lugar de manera regulada ("acoplada") ⁶⁸. Parfitt ⁶⁹ también expuso un concepto relacionado, dichos compartimentos (difíciles o imposibles de acceder para el análisis fisiológico en

tiempo real) podrían servir para proporcionar condiciones óptimas, incluyendo pO₂ y pH, para la resorción ósea y la formación ósea⁶⁰.

3.4.3.3 Papel de la vasculatura en la regeneración ósea y curación de fracturas.

Los cirujanos ortopédicos han apreciado durante mucho tiempo el papel del suministro de sangre en el crecimiento y la curación de los huesos⁵⁹. El trauma de una fractura u otra lesión ósea importante también daña el suministro de sangre, lo que resulta en una hipoxia local, que puede ser mantenida por la inflamación posterior⁷⁰

El patrón general de la actividad de las células óseas después de una fractura u osteotomía es ampliamente compatible con las respuestas conocidas de los osteoblastos y los osteoclastos a los cambios en la pO₂: la fase hipóxica temprana favorece el reclutamiento de los osteoclastos, mientras que inhibe los osteoblastos (que pueden sobrevivir localmente en un estado quiescente). La revascularización favorecerá progresivamente la función de los osteoblastos (proliferación, diferenciación y formación ósea). Los precursores de osteoblastos también podrían pasar a los huesos en desarrollo y fracturados junto con los vasos sanguíneos invasores⁷¹. También se ha demostrado que el microdaño óseo, inducido por la carga de fatiga, aumenta la vascularización local y la perfusión sanguínea, probablemente como un mecanismo de reparación para reconstruir una red lacuno-canalicular interrumpida⁷².

3.4.3.4 El papel de la angiogénesis en el metabolismo óseo y la perfusión sanguínea.

La perfusión ósea por oxígeno y nutrientes es el producto del tono vascular, que regula el flujo sanguíneo y la densidad de los vasos. La densidad y, en general, la estructura del lecho vascular dependen de la regulación de los factores locales angiogénicos y vasculogénicos ⁷³.

El factor fundamental que vincula la angiogénesis a la remodelación ósea es el VEGF, que, cuando se sobreexpresa in vivo en las células del linaje de los osteoblastos, conduce a un fenotipo de masa ósea alta asociado a la fibrosis de la médula ósea y un mayor número de vasos sanguíneos ⁷⁴. Estos efectos parecen ser secundarios, al menos en parte, a la activación de la señalización de Wnt / beta-catenina en los osteoblastos.

La asociación general entre el envejecimiento, la disfunción vascular y la pérdida ósea no fue ampliamente reconocida hasta hace poco ⁷⁵. El consumo de oxígeno del hueso humano disminuye con la edad, acompañado por una disminución de la conductancia vascular ⁷⁶. Las mediciones de ultrasonido Doppler mostraron que el flujo sanguíneo de la arteria femoral fue aproximadamente un 30% más bajo en hombres de edad avanzada (edad promedio de 64 años), en comparación con los hombres jóvenes (edad promedio de 28 años), mientras que la resistencia vascular fue aproximadamente un 50% mayor ⁷⁷. Se ha informado que las mujeres de edad avanzada con osteoporosis tienen un flujo sanguíneo femoral reducido, medido por imágenes de perfusión por resonancia magnética, en asociación con un aumento de la grasa de la médula en comparación con sujetos no osteoporóticos ⁷⁸. También se ha informado disminución del flujo sanguíneo femoral, medido con microesferas radiomarcadas, en ratas macho envejecidas, que se correlacionan con una resistencia ósea reducida ⁷⁹ y una vasodilatación dependiente del endotelio reducida ⁸⁰.

Un contribuyente importante a la reducción del flujo sanguíneo sistémico en los ancianos es el aumento de la rigidez vascular y la resistencia debido a la calcificación de las paredes musculares de los grandes vasos. Existe una relación recíproca bien conocida entre el mineral en el hueso y la deposición de minerales en los vasos sanguíneos principales ⁸¹, que se puede considerar como una especie de "ciclo vicioso". La disminución de la perfusión del hueso tenderá a conducir a una disminución de la pO₂ medular, lo que, como se señaló anteriormente, favorecerá una mayor reabsorción osteoclástica y una menor formación de hueso. El flujo neto crónico resultante de calcio de los huesos al suministro de sangre podría, a su vez, favorecer la mineralización de las paredes de los vasos. Los estudios ex vivo de huesos humanos largos han sugerido que, con la edad, la disminución de la perfusión medular puede compensarse en cierta medida por un aumento del suministro de sangre perióstica ⁸². Las respuestas de las células óseas a los cambios en la pO₂ también pueden ayudar a explicar porque el diámetro de los huesos largos aumenta lentamente con la edad, aunque acompañado de cortezas más delgadas (es decir, debido al aumento de la reabsorción endóstica, más el aumento de la formación perióstica) ⁵⁷.

La hipertensión esencial es un factor de riesgo reversible clave en la enfermedad cardiovascular, que está fuertemente asociado con el envejecimiento ⁸³. Se ha demostrado que la hipertensión se correlaciona con la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres ⁸⁴ y se ha propuesto como un factor de riesgo para fracturas osteoporóticas ⁸⁵. La rigidez de los vasos sanguíneos que caracterizan la hipertensión está causada por varios factores, entre ellos el desequilibrio de las hormonas osteotrópicas y la disfunción endotelial con una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico (NO) y una vasodilatación alterada ⁸⁶. Los fármacos antihipertensivos tienen efectos hemodinámicos y fisiológicos que atenúan estos procesos de enfermedad vascular, pero son específicos de clase (por ejemplo, anticoagulantes, bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio) y han proporcionado efectos generalmente beneficiosos para la masa ósea ⁸⁷.

Una serie de trastornos sistémicos comunes pueden alterar potencialmente la perfusión vascular del hueso, con la pérdida ósea asociada. Estos incluyen diabetes ^{86, 88}, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y anemias ⁸⁹. Fumar, que libera el vasoconstrictor, la nicotina, también está fuertemente asociado con la pérdida ósea ⁹⁰.

3.4.4. La estructura jerárquica del hueso y sus propiedades biomecánicas.

El hueso está formado por una matriz orgánica compuesta principalmente por colágeno tipo 1 y una matriz inorgánica mineralizada (cristales de hidroxiapatita y fosfatasa cálcica). Las fibras de colágeno que forman el hueso son el resultado de la unión mediante enlaces cruzados de una triple hélice de cadenas de este material. Esta estructura confiere al hueso su resistencia a la tracción longitudinal y es en gran parte responsable de su elasticidad. Las propiedades biomecánicas que proporciona el colágeno dependen a su vez de sus características estructurales, tales como la cantidad y orientación de sus fibras o la estabilidad de sus enlaces. En diversos estados patológicos, estas características se ven gravemente afectadas (principalmente la estabilidad de los enlaces). Por otra parte, debido a su compleja estructura, para conocer y comprender las propiedades biomecánicas del hueso, es necesario tener en cuenta los diferentes niveles estructurales. El hueso, en común con otros materiales biológicos, tiene lo que se conoce como una estructura jerárquica compuesta de diferentes niveles a medida que varía la escala. (Figura 20)⁹⁰. Cada una de estas escalas o niveles jerárquicos influirán en las características biomecánicas del hueso ⁹⁰.

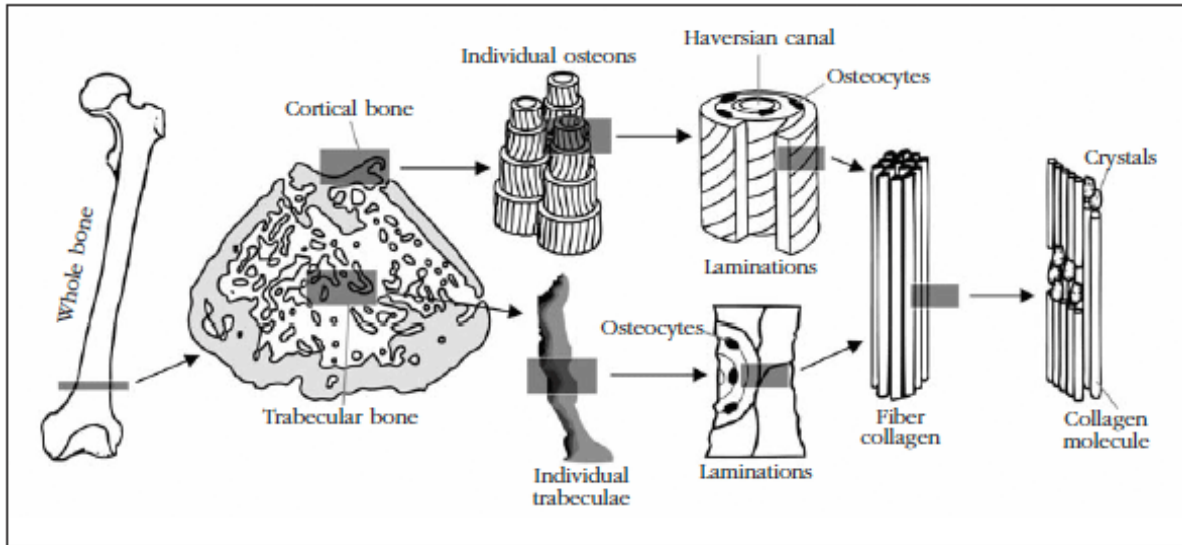


Figura 20. Representación esquemática de los diferentes niveles jerárquicos de las estructuras óseas.

3.4.5 Biomecánica del hueso.

El comportamiento mecánico de un material puede ser descrito completamente por un grupo de propiedades del material. Sin embargo, el comportamiento mecánico de una estructura ósea completa es mucho más complicado de predecir, ya que es el resultado de las propiedades materiales de cada uno de sus componentes y su distribución geométrica en el espacio⁹⁰.

Las pruebas mecánicas con huesos enteros o fracciones representativas del hueso determinan las propiedades del hueso como un todo, asumiendo que tanto el tejido trabecular como el cortical pueden modelarse como una estructura continua, incorporando tanto su geometría como las propiedades de los materiales de los cuales está compuesto. Para poder llevar a cabo esta simplificación, al evitar la anisotropía (cualidad de un material donde muestra características mecánicas

diferentes cuando la carga se aplica en diferentes direcciones) y la heterogeneidad del hueso⁹⁰.

Se ha trabajado mucho para comprender el comportamiento mecánico del hueso entero, en el que se utilizan pruebas de compresión y flexión en tres o cuatro puntos y, en menor medida, en torsión⁹⁰.

En las pruebas de flexión, las medidas consisten en valores simples de caídas y cargas de fractura, y rigidez (inclinación de la zona elástica). También es posible obtener un valor para el módulo de Young, pero estos cálculos ignoran la heterogeneidad y la compleja geometría del hueso. Sin embargo, es el método más comúnmente utilizado para estimar las propiedades mecánicas del material óseo en el hueso entero. El hueso es más resistente a la compresión que a la tracción, y es incluso más débil ante las fuerzas de corte⁹¹. Por ejemplo, cuando un hueso largo se carga en una dirección perpendicular a su eje longitudinal, sufre una carga de flexión, ya que el lado impactado está cargado por compresión, mientras que el lado opuesto está cargado por tracción. Como resultado, el hueso comenzará a fallar mecánicamente en el lado opuesto al impacto (el lado sujeto a la tracción), ya que alcanzará su punto de máxima resistencia antes del lado sujeto a la compresión⁹⁰.

3.4.6 Biomecánica de los componentes del tejido.

En cuanto a la estructura del hueso y su comportamiento mecánico, podemos ver dos subtipos de tejido: hueso cortical y hueso trabecular o esponjoso. Las diferencias morfológicas entre hueso cortical y trabecular tienen implicaciones biomecánicas significativas. El hueso cortical tiene un módulo de elasticidad más alto, esto significa que es capaz de soportar un mayor grado de carga por unidad de área de superficie con un bajo índice de deformación, lo que le confiere una gran rigidez. Sin embargo, el hueso trabecular tiene un módulo de Young más bajo y describe biomecánicamente una curva aplanada, lo que significa que la carga

soportable por unidad de área de superficie es menor, pero con un mayor índice de deformación, lo que le da una mayor flexibilidad (Figura 21) ⁹⁰.

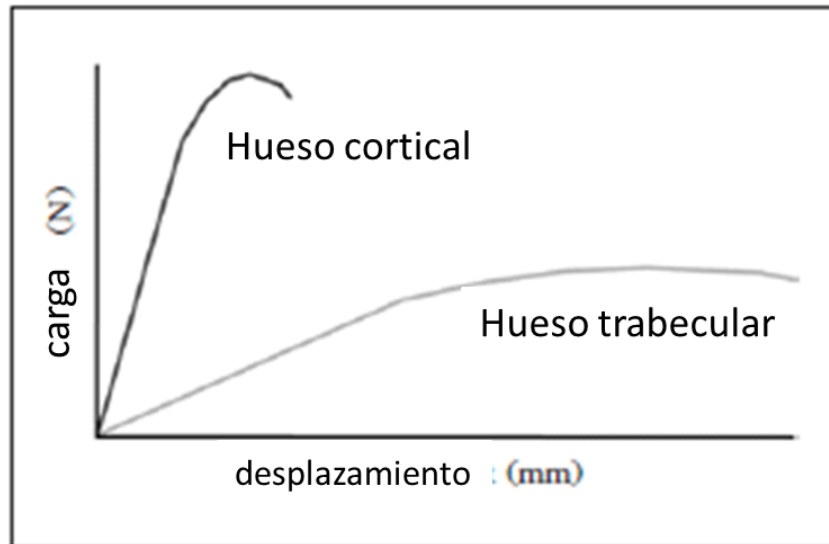


Figura 21. Curva de carga.-desplazamiento de las características del comportamiento biomecánico de los diferentes tipos de tejido.

3.4.7 Biomecánica del hueso cortical o compacto.

El análisis biomecánico del hueso cortical se lleva a cabo en cubos o cilindros que contienen un número suficiente de sistemas de Havers y espacios intersticiales para considerarse representativos. El límite superior para el tamaño de la muestra estará determinado por la región anatómica de la que se extrae ⁹². Las propiedades mecánicas del hueso cortical dependen del tipo de prueba a la que se someta.

La densidad del hueso cortical depende de su porosidad y de la mineralización de su material, y en el hueso humano tiene un valor de aproximadamente 1.9 g / cm^2 , que es prácticamente constante debido al hecho de que la estructura cortical es bastante compacta. Se ha llegado a la conclusión de que existe una correlación

positiva entre la densidad cortical y sus propiedades biomecánicas, de manera que si la primera aumenta, la última mejora. La porosidad se define como la relación entre el volumen óseo y el volumen total del tejido, y normalmente se determina en una sección transversal del hueso cortical ⁹³.

El grosor y el diámetro del hueso cortical son los principales factores que afectan su biomecánica. Un aumento en cualquiera de estas características da como resultado un aumento en la resistencia ósea. La reducción en el grosor cortical que ocurre con la edad, o en cualquier enfermedad osteodegenerativa, se asocia con un aumento en el riesgo de fractura.

3.4.8 Biomecánica del hueso trabecular o esponjoso.

Se ha observado que el hueso trabecular tiene una mayor resistencia a la compresión que a cualquier otro tipo de carga ⁹⁴. Su resistencia en las pruebas de compresión varía entre 1.5 y 9.3 MPa, y el módulo de Young entre 10 y 1.058 MPa, en función de la región del esqueleto del que proviene. La densidad del hueso trabecular humano es de aproximadamente $0,43 \text{ g / cm}^2$ ⁹⁰.

El número de trabéculas y su conectividad son muy importantes en el comportamiento biomecánico del hueso esponjoso. Las trabéculas están dispuestas vertical y horizontalmente, siendo la última disposición de vital importancia para la resistencia del hueso. Es posible modelar el tejido esponjoso como una combinación de vigas (trabéculas horizontales) y columnas (trabéculas verticales), de manera que la primera tenga la función de conectar y asegurar la estructura. Una disminución en el número de trabéculas reduce la fuerza, esta reducción es más significativa si son las trabéculas horizontales las que disminuyen. La resistencia reducida debido al estrechamiento de las trabéculas es reversible con el tratamiento adecuado. Sin embargo, si la conectividad entre las trabéculas desaparece, la pérdida de resistencia se vuelve irreversible, ya que la

elasticidad original no se puede restaurar. Por lo tanto, una estructura con un mayor número y grosor de las trabéculas será más fuerte que otra con un menor número de trabéculas, menos gruesas y con mayor separación, aunque ambas tengan la misma masa ósea. Si la conectividad entre las trabéculas desaparece, la pérdida de resistencia se vuelve irreversible, ya que la elasticidad original no se puede restaurar⁹⁰.

La orientación de las trabéculas define el grado de anisotropía. Existe una correlación entre el riesgo de fractura y la anisotropía ósea que no depende de la masa trabecular. Las trabéculas están orientadas de tal manera que son más fuertes en la dirección en la que normalmente soportan la carga, lo que resulta en heterogeneidad o anisotropía en su estructura. Por lo tanto, si una región normalmente soporta cargas longitudinales (como, por ejemplo, el cuello femoral), sus trabéculas están dispuestas geométricamente para poder soportar mejor estas fuerzas y es más resistente a las cargas en esta dirección (carga de compresión), pero existe un alto riesgo de fractura con una carga en otra dirección (por ejemplo, una carga transversal debido a una caída). El hueso cortical también tiene un comportamiento anisotrópico debido a los arreglos de los canales de Havers⁹⁰.

3.4.9 Biomecánica de osteonas y trabéculas individuales.

Las osteonas en el hueso humano pueden clasificarse en función de la orientación de las fibras de colágena en las capas de las que están compuestas. Cuando las fibras de colágena de todas las capas que forman la osteona están orientadas longitudinalmente, se hace referencia a éstas como osteonas longitudinales. Si las fibras de una capa están orientadas longitudinalmente y las de la capa adyacente transversalmente, se hace referencia a éstas como osteonas alternativas. Mucho menos común es un tercer tipo de osteona en el que las fibras de colágena están

orientadas transversalmente, que se denominan osteonas transversales o circulares⁹⁰.

Las capas longitudinales resisten mejor la tracción y la torsión, mientras que las capas transversales ofrecen una mejor resistencia a las cargas de compresión, flexión y corte. Además, se ha confirmado que la distribución de las capas en las osteonas de los huesos largos no es aleatoria, sino que existe una alta incidencia de capas longitudinales en las partes del hueso que soportan las cargas de tracción, y una alta incidencia de capas transversales en las secciones que soportan principalmente cargas de compresión^{95, 96}. No se han encontrado efectos de edad, género o índice de masa corporal en el módulo elástico o la tenacidad de las capas, de lo que se puede deducir, por lo tanto, que el módulo elástico y la tenacidad de la matriz ósea son independientemente de estas variables, lo que significa que las reducciones en la integridad mecánica de todo el hueso podrían deberse a otros factores, como los cambios en la masa y la organización de los tejidos⁹⁷. La mayoría de los estudios que analizan la mecánica del hueso trabecular utilizan muestras de tamaño suficiente para que las propiedades biomecánicas se vean influenciadas por la arquitectura trabecular, así como por las propiedades materiales del hueso. Tradicionalmente, se considera que el hueso trabecular es como un hueso cortical más poroso, con el supuesto de que tendría el mismo módulo elástico, pero en realidad, para comprender el impacto mecánico del tejido trabecular en sí, es necesario realizar pruebas con trabéculas individuales. Al igual que en el caso de las osteonas individuales⁹⁰.

3.4.10 Biomecánica de los componentes moleculares del hueso.

El hueso a nivel molecular está compuesto de proteínas, glicoproteínas y minerales, una composición que se conoce como matriz extracelular.

Las propiedades mecánicas intrínsecas de los cristales de hidroxapatita se han determinado mediante técnicas de nanoindentación. Las caras basales de los

cristales tienen un mayor módulo de resistencia y elasticidad que las caras laterales, pero estas últimas son más fuertes. Estos resultados sugieren que los cristales tienen una menor propensión al agrietamiento y resisten mejor las microfracturas en las caras laterales, lo que evidencia la anisotropía de los cristales de hidroxapatita ⁹⁸.

La mecánica a nivel molecular está influenciada por todo tipo de interacciones químicas y, desafortunadamente, hasta la fecha no ha sido posible realizar pruebas biomecánicas confiables y reproducibles a este nivel ⁹⁰.

3.4.11 Desarrollo del sistema del óseo

El tejido óseo se forma a partir de un tejido conectivo laxo que contiene células estrelladas pluripotenciales conocido como mesénquima. Su origen puede ser del mesodermo paraxial, de la hoja somática del mesodermo lateral o bien del ectomesénquima proveniente de las células de la cresta neural. La formación inicial del hueso implica la condensación del mesénquima, y la participación de matriz extracelular rica en ácido hialurónico y proteoglicanos como el condroitín sulfato. El cartílago se forma in situ a partir de la quinta semana de gestación por condensación del mesénquima local, el cual se condensa para formar centros de condricación a partir del cual se diferenciarán condroblastos ¹³; existen tres tipos:

- El cartílago hialino es el más abundante
- fibrocartílago
- cartílago elástico.

3.4.11.1 Osificación membranosa

La mayoría de los huesos planos se originan de cubiertas membranosas preexistentes. En este caso, las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos y depositan matriz osteoide no mineralizada, posteriormente se deposita fosfato cálcico, los osteoblastos atrapados se convierten en osteocitos, y se organizan en láminas concéntricas para formar osteonas. Algunos ejemplos de osificación membranosa son: los huesos planos del cráneo, el maxilar y la mayor parte de la clavícula ¹³.

3.4.11.2 Osificación endocondral

A diferencia de la anterior esta osificación se desarrolla a partir de un molde de cartílago preexistente. Los centros de osificación primario se localizan en las diáfisis en donde se encuentran los condrocitos que se calcifican y mueren dando lugar a la formación de periostio. El crecimiento longitudinal del hueso depende de la proliferación celular de los condrocitos en la unión diáfisis-epífisis. Algunos ejemplos de este tipo de osificación son fémur, la mandíbula, húmero, esternón, peroné, y costillas. En el caso de las extremidades la osificación comienza al final del periodo embrionario y al nacer la mayoría de las diáfisis están calcificadas ¹³.

3.5 Mecanismos biológicos óseos

Los mecanismos biológicos que proporcionan un fundamento para el injerto óseo son la osteoconducción, la osteoinducción y la osteogénesis.

Osteoconducción: se produce cuando el material de injerto óseo sirve como andamio para el crecimiento óseo nuevo, que se perpetúa por el hueso nativo ⁴².

Osteoinducción: implica la estimulación de células osteoprogenitoras para diferenciarse en osteoblastos y luego comienza la formación de hueso nuevo. El tipo más ampliamente estudiado de mediadores osteoinductores de células son las Proteínas morfogénicas óseas (bone morphogenetic proteins) BMP ⁹⁹. Un material de injerto óseo que es osteoconductor y osteoinductor no solo sirve como andamio para los osteoblastos sino que desencadenará la formación de nuevos osteoblastos, promoviendo una integración del injerto ¹⁰⁰.

Osteogénesis: ocurre cuando los osteoblastos vitales que se originan en el material de injerto óseo contribuyen al crecimiento y formación de hueso nuevo ²³.

3.6 Injertos óseos

El injerto óseo es un procedimiento quirúrgico que reemplaza el hueso perdido con material del propio cuerpo del paciente, un sustituto artificial, sintético o natural. El injerto es posible porque el tejido óseo tiene la capacidad de regenerarse completamente si se proporciona el espacio en el que debe crecer. A medida que el hueso natural crece, generalmente reemplaza completamente el material del injerto, lo que da como resultado una región totalmente integrada de hueso nuevo.

3.6.1 Tipos y fuentes de tejidos

Injerto óseo autólogo o autógeno: implica la utilización de hueso obtenido de la misma persona que recibe el injerto. El hueso se puede extraer de huesos no esenciales, como la cresta ilíaca, la sínfisis mandibular y la rama mandibular anterior. El hueso autógeno es el más indicado ya que existe menor riesgo de rechazo del injerto y este tendría las tres propiedades, sería osteoinductor y

osteogénico, así como osteoconductor. La desventaja de los injertos autólogos es que se requiere un sitio quirúrgico adicional ¹⁰¹.

Todos los huesos requieren suministro de sangre en el sitio trasplantado. Dependiendo de dónde se encuentre el sitio del trasplante y el tamaño del injerto, es posible que se requiera un suministro adicional de sangre ⁴³.

El tamaño de partícula y el volumen de hueso disponible son factores importantes para el material de injerto. En general, las partículas pequeñas se prefieren secundariamente a una reabsorción más rápida, mayor área de superficie y osteogénesis mejorada ^{102, 103}, pero las partículas que son demasiado pequeñas carecen del espacio para la migración y proliferación de células, vasos y huesos. Es necesario un tamaño de poro de al menos 100 μ . Zaner y Yukna ¹⁰³ recomendaron que un tamaño de partícula apropiado sería de 300-500 μ .

El injerto de hueso particulado se considera una mejor opción que la recolección en bloque debido a la capacidad de la primera para adaptarse al sitio de injerto; permite injertar una mayor cantidad de material recolectado, con ventajas en términos de supervivencia celular a largo plazo, aunque este último aspecto está influenciado tanto por la técnica de recolección como por las dimensiones de las partículas ¹⁰⁴.

El hueso autógeno se puede extraer de sitios intraorales o extraorales (distantes). Los sitios de recolección intraoral incluyen, entre otros, la sínfisis mandibular, la cresta oblicua externa, la rama, la almohadilla retromolar, el alveolo, los torus, la tuberosidad y el contrafuerte cigomático. Los injertos óseos intraorales no suelen estar limitados por su calidad, sino por su cantidad. Cuando se realizan aumentos alveolares más grandes, se pueden explotar sitios de extracción extraorales para obtener mayores cantidades de hueso cortical y esponjoso ¹⁰⁵.

Los sitios de extracción extraoral que se usan típicamente en la reconstrucción de la mandíbula incluyen la cresta ilíaca (CI), la tibia proximal, la calota y la costilla, estos últimos se han abandonado como fuente de injerto para la reconstrucción alveolar debido a la calidad ósea inferior y la reabsorción severa observada bajo las fuerzas compresivas del aparato masticatorio y se refieren a la CI como el que tiene mejores resultados y mayor grado de integración ^{105, 106, 107}.

Existen diferentes técnicas para la obtención de injerto de CI, éstas dependen del tipo de estructura ósea que se pretenda obtener, como bloques cortico-esponjosos de 12 a 14 cm, hasta grandes cantidades de médula ósea (50 cc), que pueden ser utilizadas para aumentar contornos, estabilizar hendiduras, obturar fisuras alveolares, así como reconstruir diversos defectos óseos ¹⁰⁸.

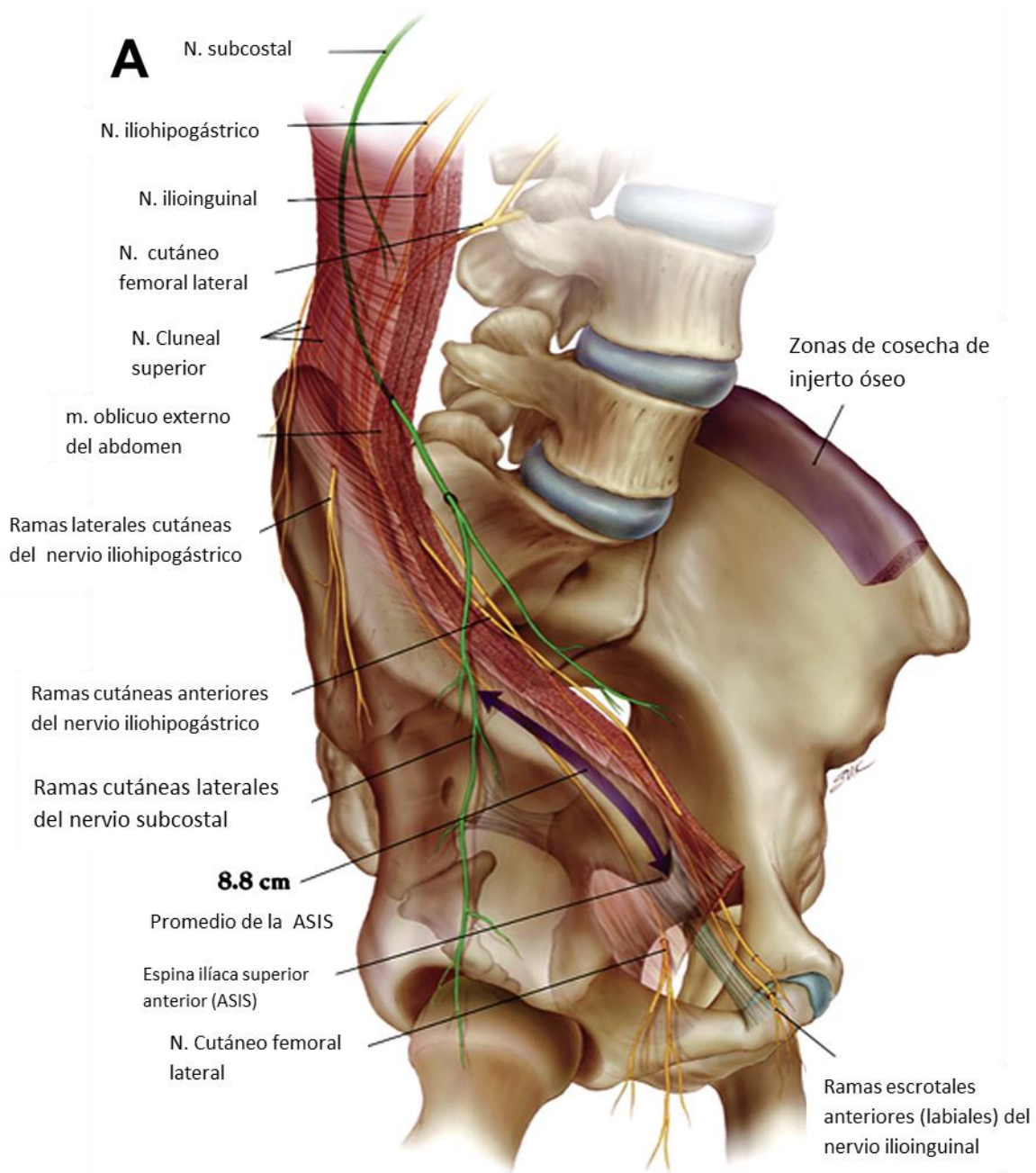


Figura 19. Esquema de la CI y sus relaciones anatómicas ¹⁰⁵.

La CI es un reservorio de grandes cantidades de hueso cortical y esponjoso. La CI anterior puede producir hasta 50 cc de hueso particulado y médula no comprimida o un bloque cortico-esponjoso de 5 x 3 cm. La CI posterior puede producir de 100 a 125 cc de hueso cortico-esponjoso o un bloque de 5 x 5 cm. ¹⁰⁵.

La CI anterior o posterior permite que se recoja el mayor volumen de hueso cortical y esponjoso con la menor morbilidad del sitio donante ¹⁰⁹.

Una ventaja del abordaje anterior es que el injerto bicortical o tricortical puede recogerse del ilion anterior. La cosecha posterior se limita a la corteza lateral y la cresta de la cresta, ya que el aspecto medial del ilion contribuye a la articulación sacroilíaca. El ilion posterior contiene significativamente más hueso esponjoso que el anterior. Esto se debe en parte al aumento del área de superficie del ilion posterior, pero también se debe a la mayor profundidad medial – lateral del espacio de la médula ilíaca posterior ¹⁰⁵.

La extracción de injertos óseos de la tibia proximal se ha establecido como una fuente de hueso esponjoso con menor morbilidad. Catone y colaboradores describieron por primera vez el uso del hueso tibial en la reconstrucción maxilar. Las ventajas de utilizar este injerto incluyen una baja tasa de complicaciones, una gran cantidad de hueso esponjoso, rapidez y facilidad al hacer el abordaje quirúrgico y la disminución de tiempos, ya que se puede realizar la preparación del sitio receptor y la obtención del injerto al mismo tiempo. Mientras que la desventaja principal es que hay una cantidad limitada de hueso cortical disponible para la cosecha, la cantidad variable de hueso esponjoso y la calidad del hueso (el hueso tibial tiene una mayor composición de grasa en comparación con los injertos esponjosos ilíacos ¹⁰⁵.

El artículo de Tessier en 1982 describió por primera vez el uso de injertos de calota para la reconstrucción facial ¹¹⁰. La densa naturaleza cortical del hueso craneal lo hace ideal como material onlay, ya que se ha demostrado que tiene una rápida

revascularización y una menor reabsorción en comparación con los injertos de hueso esponjoso del mismo tipo, es una buena elección cuando se requiere un injerto con una mayor cantidad de hueso cortical, mientras que las desventajas incluyen el riesgo de desgarro dural, deformidad del contorno postoperatorio y la baja disponibilidad de hueso esponjoso ^{105, 110}.

Aloinjertos: el aloinjerto se deriva de los humanos. La diferencia es que el aloinjerto se cosecha de cadáveres que han donado su hueso para que pueda ser utilizado por las personas que lo necesitan; generalmente proviene de un banco de huesos ⁴³.

Hay dos tipos de aloinjerto óseo disponibles:

1. aloinjerto de hueso fresco congelado (FDBA)
2. hueso liofilizado desmineralizado aloinjerto (DFDBA)

El uso de aloinjertos para la reparación ósea a menudo requiere la esterilización y la desactivación de las proteínas que normalmente se encuentran en el hueso sano. Contenidos en la matriz extracelular del tejido óseo están el cóctel completo de factores de crecimiento óseo, proteínas y otros materiales bioactivos necesarios para la osteoinducción y la sanación ósea exitosa; los factores deseados y las proteínas se eliminan del tejido mineralizado usando un agente desmineralizante tal como ácido clorhídrico. El contenido mineral del hueso se degrada y los agentes osteoinductivos permanecen en una matriz ósea desmineralizada (DBM) ⁴³.

Xenoinjerto: los xenoinjertos son injertos óseos de una especie que no es humana, como la bovina y se utilizan como matriz calcificada ⁴³.

Injertos aloplásticos: Variantes sintéticas (aloplásticos): el hueso artificial se puede crear a partir de cerámicas como los fosfatos de calcio (p. Ej. hidroxiapatita y fosfato

tricálcico), el biovidrio y el sulfato de calcio son biológicamente activos dependiendo de la solubilidad en el entorno fisiológico ¹¹¹.

Los injertos aloplásticos pueden estar hechos de hidroxiapatita, un mineral natural (componente mineral principal del hueso), hecho de vidrio bioactivo. La hidroxiapatita es un injerto óseo sintético, que es el más utilizado ahora debido a su osteoconducción, dureza y aceptabilidad por el hueso. Algunos injertos óseos sintéticos están hechos de carbonato de calcio, que comienza a disminuir en uso porque es completamente reabsorbible en poco tiempo y facilita la ruptura del hueso. Finalmente, se utiliza el fosfato tricálcico en combinación con hidroxiapatita y, por lo tanto, da el efecto de la osteoconducción. Estos materiales se combinan con factores de crecimiento, iones como estroncio o mezclado con aspirado de médula ósea para aumentar la actividad biológica. La presencia de elementos como el estroncio puede dar como resultado una mayor densidad mineral ósea (DMO) y una mayor proliferación de osteoblastos ²⁷.

Factores de crecimiento: los injertos mejorados de factores de crecimiento se producen utilizando tecnología de ADN recombinante. Consisten en factores de crecimiento humano o morfógenos (BMP junto con un medio portador, como la colágena) ¹¹¹.

Los factores y las proteínas que existen en el hueso son responsables de la regulación de la actividad celular. Los factores de crecimiento se unen a los receptores en las superficies celulares y estimulan el entorno intracelular para actuar. Generalmente, esta actividad se traduce en una proteína quinasa que induce una serie de eventos que dan como resultado la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y finalmente en la formación de una proteína que se usará intracelular o extracelularmente. La combinación y actividad simultánea de muchos factores da como resultado una producción controlada y resorción de hueso. Estos factores, que residen en la matriz extracelular del hueso, incluyen TGF-beta, factores de crecimiento similares a la insulina I y II, PDGF, FGF y BMP ^{112, 30}.

Sustitutos del injerto óseo con base en células: las células madre se cultivan en presencia de diversos aditivos tales como dexametasona, ácido ascórbico y β -glicerofosfato para dirigir la célula indiferenciada hacia el linaje de osteoblastos. La adición de TGF-beta y BMP-2, BMP-4 y BMP-7 a los medios de cultivo también puede influir en las células madre hacia el linaje osteogénico. Las células madre mesenquimales también se han sembrado en cerámicas bioactivas condicionadas para inducir la diferenciación a los osteoblastos ¹¹³.

Sustitutos del injerto óseo a base de cerámica: la mayoría de los injertos óseos disponibles involucran cerámicas, ya sea solos o en combinación con otro material (por ejemplo, sulfato de calcio, vidrio bioactivo y fosfato de calcio). El uso de cerámica, como los fosfatos de calcio es la hidroxiapatita cálcica que es osteoconductiva y osteointegrativa; y en algunos casos, osteoinductivo. Requieren altas temperaturas para la formación de andamios y tienen propiedades frágiles ⁹⁹.

- El sulfato de calcio también se conoce como yeso de París. Es biocompatible, bioactivo y reabsorbible después de 30-60 días. Se produce una pérdida significativa de sus propiedades mecánicas tras su degradación; por lo tanto, es una opción cuestionable para aplicaciones de soporte de carga:
- Sulfato de calcio adicionado con sulfato de tobramicina y ácido esteárico (OsteoSet [®][™]) es una tableta utilizada para embalaje defectuoso. Se degrada en aproximadamente 60 días.
- Sulfato de calcio adicionado con sulfato de trobamicina combinado con matriz de hueso desmineralizada (DBM) [allomatrix[®][™]], forma una masilla o pasta inyectable. OsteoSet [®][™] es una tableta de sulfato de calcio utilizada para los sitios de defectos óseos, mientras que allomatrix [®][™] es una combinación de sulfato de calcio y DBM que forma una pasta inyectable.

El vidrio bioactivo (biovidrio [®][™]) es un vidrio con base de silicato biológicamente activo, que tiene un alto módulo y naturaleza frágil; se ha utilizado en combinación

con polimetilmetacrilato para formar cemento óseo bioactivo. Los diferentes tipos de fosfatos de calcio son fosfato tricálcico, hidroxiapatita sintética e hidroxiapatita coralina; disponible en pastas, masillas, matrices sólidas y gránulos ¹¹⁴.

Tales productos de fosfatos de calcio usan hidroxiapatita, ya sea en forma de partículas (Bio-Oss®TM) o como bloques y partículas (OsteoGraft®TM). Pro-Osteon®TM es un producto único basado en el coral marino, que se convierte de carbonato de calcio a hidroxiapatita de calcio. La ventaja de este material es que la estructura del coral, es similar a la del hueso trabecular ¹¹⁴.

Sustitutos del injerto óseo a base de polímeros: estos se puede dividir en polímeros naturales y polímeros sintéticos. Subclasificado en tipos degradables y no degradables. Los sustitutos del injerto óseo con base de polímeros incluyen los siguientes:

- Healos ®TM es un producto natural basado en polímeros, compuesto de polímero y cerámica que consiste en fibras de colágena recubiertas con hidroxiapatita e indicado para fusiones espinales.
- Cortoss ®TM es un producto inyectable a base de resina con aplicaciones para sitios de carga.

Los polímeros sintéticos degradables, como los polímeros naturales, son reabsorbidos por el cuerpo. El beneficio de hacer que el injerto sea reabsorbido por el cuerpo es que el cuerpo puede curarse completamente sin que queden cuerpos extraños ⁴³.

En pacientes con LPH los procedimientos quirúrgicos no solo se limitan al cierre de la fisura labial y palatina, posterior a esta cirugía es importante la rehabilitación del sector alveolar; existen diversos tratamientos para dicha rehabilitación, uno de ellos es el injerto óseo para el cierre de la hendidura que afecta la porción alveolar, este procedimiento nos proporciona:

- soporte óseo a los dientes proximales a la hendidura y mejora considerablemente el tratamiento ortodóntico de seguimiento ^{115, 116, 117}.

- una base ósea para la erupción de dientes en la línea de la hendidura y esto evita que los dientes proximales se muevan hacia la hendidura y su pérdida prematura ^{117, 118, 119}.
- unión al arco maxilar y restablece el contorno del hueso alveolar ^{117, 120, 121, 118, 122}.
- soporte al ancho del arco y minimiza el colapso del arco maxilar ^{116, 121, 123}.
- Estabiliza los segmentos maxilares para el mantenimiento de la dentición y la masticación ^{115, 117, 120, 121, 122, 124}.
- Reduce las muescas de la cresta alveolar ¹²⁴.
- Elimina las fístulas oronasales para mejorar la higiene bucal ^{115, 116, 117, 118, 121, 122}.
- Puede mejorar la apariencia facial al mejorar la simetría facial, proporcionar un soporte de base de alar y mejorar el contorno nasolabial ^{115, 116, 117, 121}.

Algunos autores mencionan que el injerto de hueso alveolar secundario puede causar:

- Mayor incidencia de impactación canina ^{124, 125}.
- Morbilidad del sitio donante ^{126, 127}.
- Reducción del crecimiento maxilar anterior-posterior y / o vertical ¹²⁸.

Existe una gran cantidad de tipos de injertos óseos que proporcionan diferentes características, dentro de los cuales están los autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos, injertos aloplásticos, etc. No sólo el material de regeneración ósea juega un papel importante al colocar estos, también la edad del paciente influye, por lo cual se clasifican en injertos primarios, secundarios y terciarios o injerto secundario tardío.

3.6.2 Clasificación según la edad en que se realiza el injerto

Injerto primario de hueso: los injertos óseos primarios y secundarios se practicaron principalmente en las décadas de 1950 y 1960. La indicación de injerto óseo primario fue la eliminación de la deficiencia ósea, la estabilización de la premaxila y la creación de una nueva matriz ósea para la erupción de dientes en el área de hendidura y el aumento de la base alar ¹¹⁸.

Desde 1964, muchas publicaciones han sugerido que el injerto en esta etapa temprana causa graves alteraciones del crecimiento en el tercio medio del esqueleto facial. La técnica quirúrgica que involucra la sutura premaxilar - vomer causa inhibición del crecimiento maxilar. Aunque algunos centros todavía realizan el procedimiento de injerto óseo temprano, fue abandonado en la mayoría de los centros de labio y paladar hendido en todo el mundo ¹¹⁸.

Injerto secundario de hueso: Descrito en 1972 por Boyne, el injerto óseo alveolar secundario se realiza entre los ocho y 11 años de edad, durante la etapa de dentición mixta, previo a la erupción del canino. Se considera el más adecuado de los protocolos, ya que el crecimiento sagital y transversal del maxilar se completa aproximadamente a los ocho años de edad y el crecimiento vertical faltante se origina con la dentición definitiva y la erupción del canino. El injerto óseo alveolar secundario ha traído grandes beneficios a los pacientes con fisura alveolar porque al completar el arco dentario permite el descenso del canino, proporciona estabilidad al maxilar y soporte al ala nasal con un bajo riesgo de complicaciones ¹¹⁸.

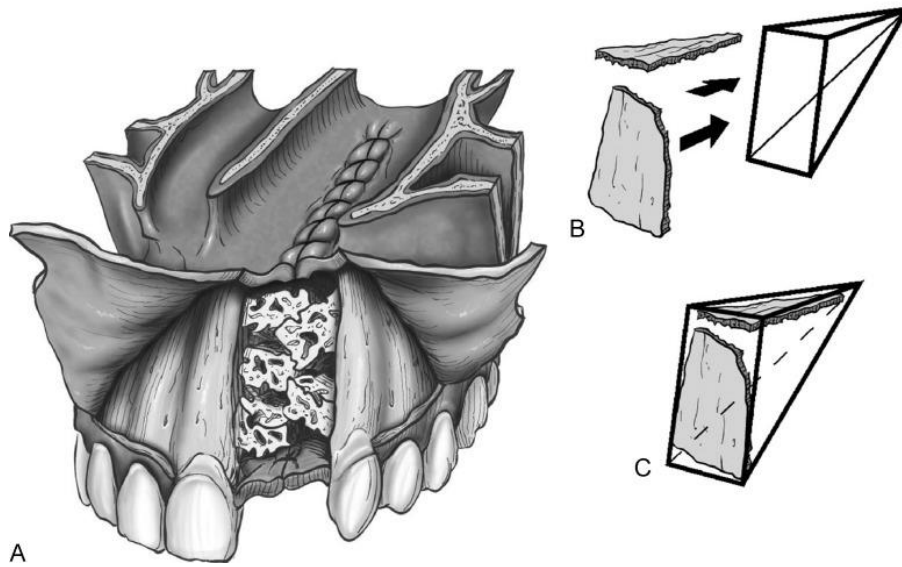


Figura 20. A. La hendidura alveolar después del envasado con hueso cortical y esponjoso. B, C. Hueso cortical que refuerza el techo de la hendidura (piso nasal) y la pared anterior del alvéolo ¹²⁹.

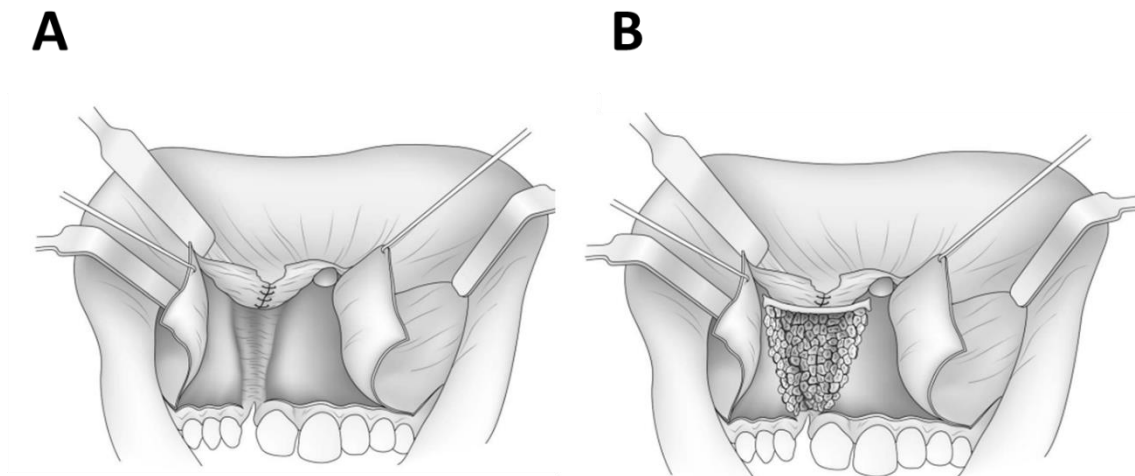


Figura 21. A. Elevación de colgajos y cierre de pisos palatino y nasal. B. Reconstrucción ósea con hueso cortical superficial y hueso esponjoso ¹³⁰.

Dicho procedimiento debe realizarse durante la etapa de dentición mixta, cuando la raíz del canino esté formada. Existen criterios propuestos por Moorrees ⁸ y modificados por Lilliequist y Lundberg ¹³ para la aplicación del injerto óseo basados en la maduración del canino y en radiología. A partir del grado III, cuando la raíz del canino iguala la dimensión de la corona, es posible realizar el injerto óseo alveolar con seguridad.

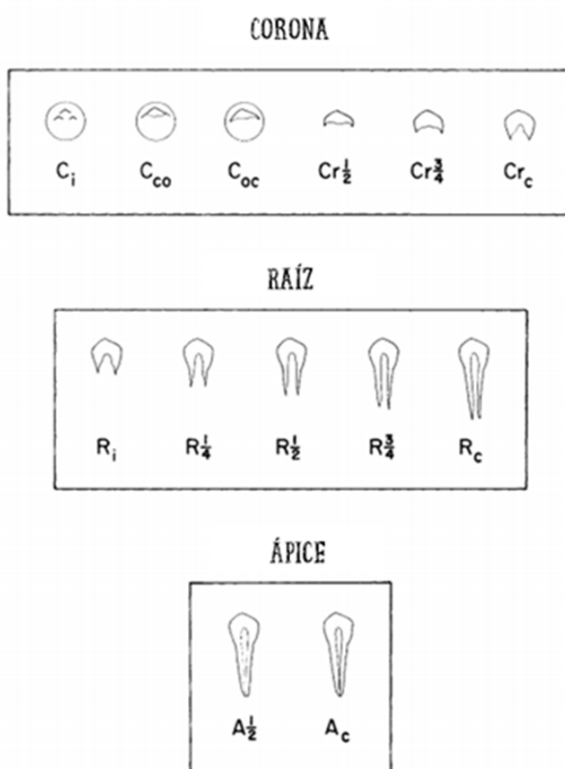


Figura 22. Etapas de formación dental para evaluar el desarrollo de dientes de una sola raíz ¹³¹

Etapa	Código
Formación inicial de la cúspide	C_i
Fusión de cúspides	C_{co}
Contorno de la cúspide completo	C_{oc}
$\frac{1}{2}$ de la corona completa	$Cr_{\frac{1}{2}}$
$\frac{3}{4}$ de la corona completa	$Cr_{\frac{3}{4}}$
Corona completa	Cr_c
Formación inicial de la raíz	R_i
Formación inicial de la hendidura	Cl_i
$\frac{1}{4}$ de la longitud de la raíz	$R_{\frac{1}{4}}$
$\frac{1}{2}$ de la longitud de la raíz	$R_{\frac{1}{2}}$
$\frac{3}{4}$ de la longitud de la raíz	$R_{\frac{3}{4}}$
Longitud de la raíz completa	R_c
$\frac{1}{2}$ del cierre del ápice	$A_{\frac{1}{2}}$
Cierre del ápice por completo	A_c

Tabla 1. Etapa de la formación de los dientes y sus códigos ¹³¹.

Diversos estudios demuestran tasas de éxito superiores a 90% y una incidencia de fístulas y complicaciones menores de 10%.

Injerto secundario tardío: Se practica en pacientes después de los 16 años, ha mostrado menores tasas de éxito en comparación con el injerto óseo alveolar secundario, debido a una limitada integración y supervivencia del injerto.

3.7 Escala de Bergland

La escala de Bergland se conoce como la escala de 4 puntos ya que evalúa el llenado óseo a partir de porcentajes que se observan radiográficamente, se divide en 4 tipos ¹²⁴:

Tipo I: injerto óseo con completa osificación y reconstrucción de la fisura, desde el piso de las fosas nasales hasta la totalidad del reborde alveolar (100%).

Tipo II: la osificación se observa desde el piso nasal, a una altura de tres cuartas partes del reborde alveolar (75%).

Tipo III: la osificación del injerto abarca desde el piso nasal una altura menor a dos tercios de la altura del reborde alveolar (50%).

Tipo IV: la osificación está limitada a un escaso puente óseo equivalente a un tercio del volumen óseo requerido (25% o menos).

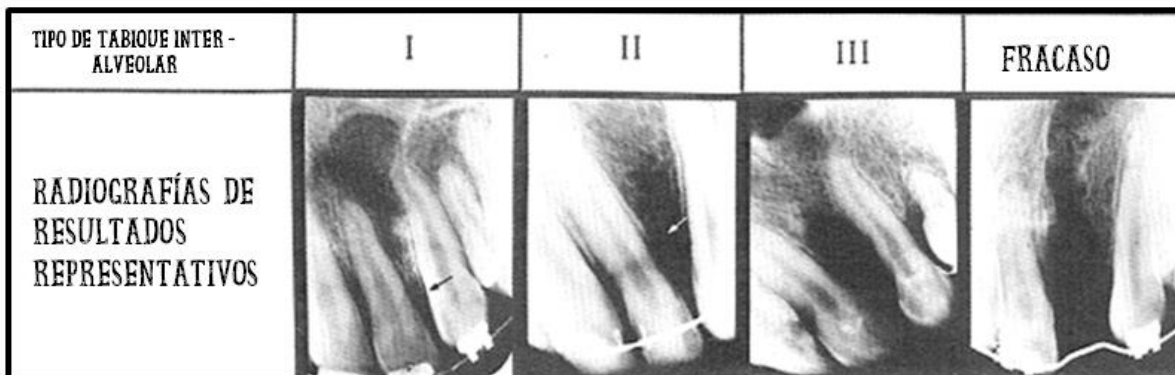


Figura 23. La base para la evaluación semicuantitativa de la altura del tabique interalveolar alcanzada. **Tipo I:** altura aproximadamente normal, **Tipo II:** altura al menos $\frac{3}{4}$ de la altura normal, **Tipo III:** altura menor de $\frac{3}{4}$ de la altura, **Fracaso:** no se logró un puente óseo continuo a través de la hendidura ¹²⁴.

3.8 La escala de Whiterow

La escala de Whiterow implica dos etapas. Para la primera etapa, se construye un mapa del hueso dentro de la hendidura alveolar. La hendidura se bisecta verticalmente mediante una línea imaginaria y las raíces de los dientes adyacentes a la hendidura se dividen en cuatro. El diente distal dentro de la hendidura podría ser el canino erupcionado o el diente con hendidura más distal si el canino no está erupcionado. Esto permite determinar la posición del hueso dentro de la hendidura en la dentición mixta. A cada uno de los cuartos de raíz se le asigna una puntuación: 0 cuando no hay hueso presente desde la raíz hasta la línea media de la hendidura, 0.5 si hay algún hueso presente pero no llega a la línea media y 1 si el hueso se extiende desde la raíz hasta línea media. La raíz mesial se expresa, comenzando primero con el ápice y moviéndose coronalmente. Esto se repite con el diente distal. Esto culmina en un puntaje final de 8 puntos expresado como una matriz. El propósito de este mapa es permitir un estudio prospectivo para determinar si algún hueso (es decir, un puntaje de 0.5) puede ser importante para el movimiento de los dientes de ortodoncia y el éxito del injerto. Teóricamente, es posible utilizar esta escala con cualquier radiografía, siempre que la raíz se pueda dividir en cuatro y la radiografía se dirija a través de la línea hendida ¹³².

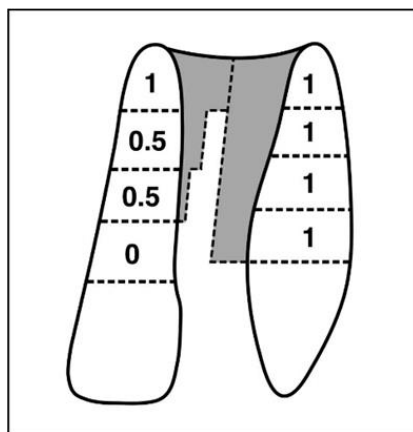


Figura 24. Primera etapa de la escala de Witherow ¹³².

Dependiendo de las posiciones del puente óseo que abarca la hendidura, las radiografías se colocan en uno de los seis grupos (A a F) que reflejan la posición del hueso relacionado con los dientes involucrados en la hendidura. Ambas categorías A y B tienen injerto óseo que abarca la hendidura en la unión amelocementaria (UAC). La categoría A también requiere que se cubra el 75% o más de la superficie de la raíz con el hueso que se extiende desde la unión amelocementaria, y la categoría B con al menos el 25% de la UAC. La categoría C tiene solo el 25% de la raíz coronal deficiente de hueso, categoría D, el 50% de la raíz coronal deficiente de hueso. La categoría E no tiene puentes óseos ni en el nivel apical ni en la unión amelocementaria, pero tiene un puente entre ambos niveles intermedios. La categoría F tiene un 75% o más de la raíz coronal deficiente en el hueso ¹³².

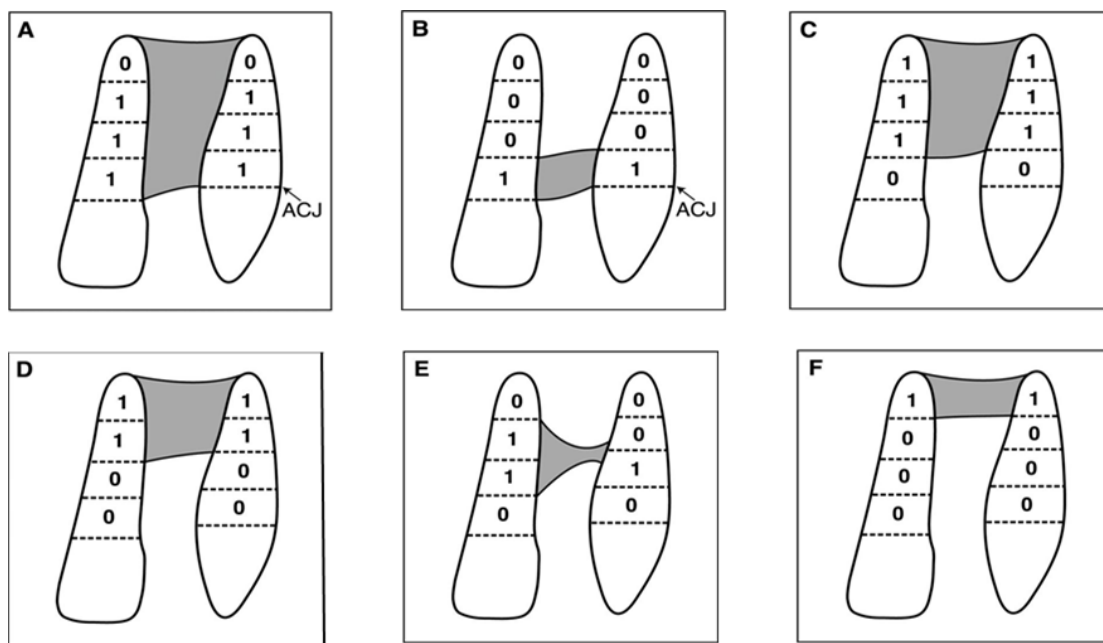


Figura 25. Bocetos que muestran categorías que reflejan la posición del hueso en relación con los dientes hendidos. **A.** El hueso debe estar presente en la unión amelocementaria (UAC) y al menos el 75% de ambas raíces cubiertas con hueso; **B.** El hueso debe estar presente en el UAC y al menos el 25% de ambas raíces; **C.** El hueso debe estar presente en al menos el 75% de las raíces hendidas desde una dirección apical. **D.** El hueso debe estar presente a través de al menos el 50% de ambas raíces desde una dirección apical a coronal; **E.** Cualquier sitio de hendidura que tenga un puente óseo pero que no tenga hueso apical o coronalmente; **F.** Hueso de 25% o menos está presente en ambas raíces desde una dirección apical ¹³².

4.- PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La población afectada con fisuras labio alveolo palatinas enfrenta varios problemas y no sólo un procedimiento quirúrgico de cierre palatino y labial, sino que además de los procesos psicológicos y terapias de lenguaje, es necesario lograr una completa armonía de los procesos alveolares no sólo como procedimiento estético sino como un tratamiento con un objetivo funcional. El injerto alveolar aparte de proporcionar sostén a los tejidos, ayuda a la erupción a los dientes que se encuentran involucrados en la brecha, da una forma armónica al arco, ayuda a dar soporte protésico en caso de necesitarlo, etc. Sabemos que dentro de los injertos disponibles dentro del rubro médico, el injerto autólogo representa el *gold standar*, ya que nos proporciona las tres características que se busca en un material de relleno óseo (osteoinducción, osteoconducción y osteogénesis).

Gracias a las escalas del Dr. Bergland y la Dra. Witherow podemos medir el grado de éxito que se tiene al utilizar el injerto en las fisuras alveolares, dichas escalas tan diferentes nos ayudan a realizar una planeación odontológica integral; la precisión requerida para la medición de los estudios imagenológicos es clave para determinar dicho plan. La Dra. Witherow nos proporciona una escala que nos ayuda a valorar el injerto con un sistema más complejo que la de Bergland, que a diferencia de ésta, basada solo en porcentajes y una medición casi arbitraria, el método Wintherow ofrece una escala más compleja con más parámetros que nos da una mayor precisión en los resultados de la medición de las hendiduras tratadas con injerto, además que no solo toma en cuenta la altura ósea, sino que agrega un elemento más, que es el ancho de la brecha, así los resultados de nuestra medición son fáciles de interpretar por otros médicos, ya que el dar solo un porcentaje puede ser ambiguo puesto que sabemos la ganancia de altura ósea mas no la ganancia en lo ancho de la brecha.

Si bien el utilizar una escala con mayor precisión ayuda a dar un resultado más certero de la ganancia ósea, también influye el tipo de estudio que se utiliza para

medir el injerto, lo cual nos lleva a comparar los diferentes estudios disponibles en nuestro sector salud. Así al ver la distorsión que nos ofrece una radiografía notamos que se puede comprometer nuestra perspectiva al momento de hacer nuestras mediciones; la tomografía es una auxiliar imagenológico cuya precisión es mayor que la de la radiografía, lo cual representa una obtención de datos con mayor exactitud, ya que se ha demostrado que el 40% de los resultados quirúrgicos pueden estar sobreestimados por las radiografías intraorales.

Un problema más al que nos enfrentamos, es el costo al sector salud de los auxiliares de estudio como son la tomografías, lo cual limita los recursos que tiene el cirujano para tener un mejor diagnóstico post quirúrgico del injerto óseo.

El éxito del injerto no depende sólo del cirujano, existen variables que harán de éste un buen resultado, la mayor parte depende directamente del paciente y su capacidad fisiológica de remodelación y regeneración ósea que está relacionado directamente con sus hábitos y su genotipo.

Debido a la baja tasa de estudios realizados en México, la falta de una evaluación completa con una escala que no esté basada sólo en porcentajes, la dificultad que representa hacer un seguimiento completo de los pacientes, el costo que representa la toma de estudios imagenológicos como son las tomografías para el sector salud se realiza esta revisión bibliográfica para así poder abrir un campo al estudio para el seguimiento de dichos injertos y poder obtener los datos de forma certera con un buen auxiliar de estudio y una escala que brinda mayor precisión en los resultados.

5.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 42 artículos de injerto óseo en pacientes con labio y paladar hendido, para reportar los diferentes resultados que se obtuvieron con los diferentes tipos de injertos, también se incluyeron artículos de injertos óseos no relacionados con LPH para comparar la eficacia de los materiales.

Dentro de la literatura revisada se encontraron artículos en inglés y español, también se utilizaron revisiones sistemáticas y meta-análisis, lo que ayudo a integrar información confiable.

No fue necesario descartar artículos, ya que solo se utilizaron como literatura comparativa para mostrar los resultados obtenidos y así poder dar una conclusión con los mismos.

6. DISCUSIÓN

Hace cincuenta años, los procedimientos para injertar hueso eran inconvenientes, se usaban esporádicamente y carecían de objetivos claros. La reconstrucción de la hendidura alveolar ha sido uno de los procedimientos quirúrgicos más controvertidos desde su inicio a principios del siglo XX. Hubo múltiples filosofías y modalidades de tratamiento con respecto a cada paso en el manejo de la hendidura alveolar, incluido la edad más apropiada, el material ideal y si los procedimientos complementarios, como la expansión ortodóncica deben usarse antes o después del injerto ¹³³. El LPH se considera el defecto congénito más frecuente en los humanos. La relación de incidencia aproximada de LPH se ha reportado como 1: 700 nacidos vivos ¹³⁴.

El injerto óseo autólogo sigue siendo el *gold standard* y la cresta ilíaca es el lugar de recolección ideal; se considera que el hueso autólogo es el mejor material de injerto óseo ya que combina todas las propiedades requeridas en un material de injerto: osteoinducción (BMP y otros factores de crecimiento), osteogénesis (células osteoprogenitoras) y osteoconducción [andamio] ⁶³; es ampliamente utilizado en varios procedimientos ortopédicos y orales y maxilofaciales para el aumento y la aceleración de la regeneración ósea o restauración de defectos óseos. Recolectado del propio paciente, el hueso autólogo es histocompatible y no inmunogénico, reduciendo al mínimo las inmunorreacciones y la transmisión de infecciones.

El uso de hueso autólogo en un estudio ha demostrado una excelente supervivencia y tasa de éxito del injerto del 95,6% lo que demuestra la alta efectividad de la extracción de hueso autólogo incluso utilizando sitios de donantes extraorales ¹³⁵.

Los injertos óseos intraorales no suelen estar limitados por su calidad, sino por su cantidad. Cuando se realizan aumentos alveolares más grandes, se pueden explotar sitios de extracción extraorales para obtener mayores cantidades de hueso cortical y esponjoso ¹⁰⁵.

Según autores que han utilizado varios tipos de injertos óseos como son la calota, clavícula, costilla y CI, refieren que éste último es el que tiene mejores resultados y mayor grado de integración ^{106, 107}.

Una ventaja del abordaje anterior en el injerto de CI es que el injerto bicortical o tricortical puede recogerse del ilion anterior. La cosecha posterior se limita a la corteza lateral y la cresta de la cresta, ya que el aspecto medial del ilion contribuye a la articulación sacroilíaca ¹⁰⁵.

Ningún biomaterial único es óptimo para todas las aplicaciones craneomaxilofaciales. En su lugar, los cirujanos deben considerar las ventajas y desventajas de cada alternativa en una situación clínica determinada, y seleccionar el material con el costo y la morbilidad general más bajos y la mayor probabilidad de éxito. Las limitaciones incluyen tiempo operatorio adicional para la cosecha del injerto ¹⁰⁰, la morbilidad del sitio del donante, la reabsorción del injerto, los problemas de moldeo y la disponibilidad limitada, especialmente en la población pediátrica. Numerosas alternativas al injerto óseo están disponibles para abordar estas limitaciones; desafortunadamente, la mayoría de estos productos son caros, no se osteointegran, y tienen actividad biológica impredecible. Comprender el comportamiento fisiológico del injerto óseo autógeno puede ayudar a aclarar las indicaciones para su uso y proporcionar un marco conceptual para lograr el mejor resultado posible cuando se elige esta alternativa ¹⁰⁶.

El injerto óseo de cresta ilíaca (ICBG, por sus siglas en inglés) es, por mucho, el injerto óseo autólogo más utilizado en comparación con otros sitios donantes alternativos, como la tibia proximal, el fémur distal, el peroné, las costillas y el radio distal. Puede ser cosechado de la cresta ilíaca anterior o posterior. Sus principales ventajas incluyen la disponibilidad de una cantidad ósea justa de injerto óseo (esponjoso, cortico-esponjoso o vascularizado) con células progenitoras y factores de crecimiento, y soporte estructural cuando se usa el injerto tricortical. La extracción de hueso en la cresta ilíaca es un procedimiento quirúrgico que se realiza con frecuencia y tiene un acceso relativamente fácil ¹³⁷.

El número de procedimientos de regeneración ósea seguirá aumentando en todo el mundo. Para la mejora biológica de la resolución de fracturas o la restauración de defectos óseos, la extracción autóloga de injertos de hueso de la cresta ilíaca sigue siendo el *gold standard*; una revisión sistemática analizó una gran cohorte de pacientes de diferentes estudios y presentó una visión general de las complicaciones después de la recolección de ICBG. Además, se han discutido varios problemas relacionados con los métodos de recolección y cómo minimizar el riesgo de complicaciones. Se evaluó la tasa de cada una de las complicaciones informadas y, cuando el sitio del donante se recolectó adecuadamente, se realizó una comparación dentro de los sitios del donante de la cresta ilíaca anterior y posterior. Aunque la diferencia de las tasas de morbilidad general entre los dos sitios de extracción no fue estadísticamente significativa; Se encontró que las tasas de ciertas complicaciones diferían significativamente cuando se usaba la cresta ilíaca anterior o posterior. Las tasas de infección, formación de hematoma, fractura y cicatriz hipertrófica fueron significativamente más altas cuando el sitio donante fue la cresta ilíaca anterior en comparación con la cresta ilíaca posterior; mientras que las tasas de dolor crónico del sitio del donante y trastornos sensoriales fueron significativamente menores. La incidencia de complicaciones relacionadas con la extracción de injertos óseos puede reducirse aún más si se siguen ciertos principios dependiendo de los métodos de extracción realizados ¹³⁷.

La integración del injerto óseo dependerá de una serie de factores como el tipo de injerto, calidad del hueso, calidad del sitio receptor y la edad en que se realiza el injerto. El momento para reparar la fístula alveolar sigue siendo un tema de debate. Es posible dividirlo con base en la edad del paciente, en primario cuando se realiza antes de los dos años de edad o secundario.

El objetivo principal en el injerto alveolar es prevenir un colapso segmentario maxilar significativo y la distorsión del arco. Dicha estabilización temprana puede eliminar o disminuir la cantidad de expansión del arco requerida posteriormente durante el tratamiento de ortodoncia en los períodos de transición o de dentición adulta. Además, la obliteración temprana de las fístulas oronasales en el nivel alveolar promueve una mejor higiene dental y oral y el desarrollo del habla ¹³⁸.

Es fundamental que la alineación del segmento maxilar de extremo a extremo se alcance antes del injerto primario de hueso, que generalmente ocurre entre los 9 y 12 meses de edad. Si persiste un espacio entre los segmentos maxilares, se producirá un contacto incompleto de la incrustación ósea con el maxilar subyacente y disminuirá la posibilidad de un injerto exitoso. Además, una gran brecha intersegmentaria impone una mayor tensión en el cierre de la mucosa sobre el injerto óseo, y el riesgo de dehiscencia de la herida postoperatoria y la exposición del injerto es mayor ¹³⁹.

No todos los pacientes son adecuados para injertos primarios, los que deben cumplir con los siguientes criterios: 1) hendidura palatina completa (los pacientes con parte intacta del paladar duro no son candidatos para injertos primarios) y 2) los segmentos alveolares deben alinearse correctamente (extremo a extremo) ortodóncicamente antes del injerto, porque la presencia de un espacio entre los segmentos maxilares creará tensión en el colgajo sobre el hueso injertado y aumentará el riesgo de dehiscencia de la herida postoperatoria, exposición al injerto y posterior falla del injerto. Los injertos óseos utilizados para el injerto primario incluyen el injerto de costilla y el injerto de hueso calvarial ¹³⁸.

El injerto primario resulta en hueso de menor cantidad y ubicación más pobre dentro de la hendidura alveolar. La mayoría de las fisuras unilaterales reparadas con este tipo de injerto requerirán injertos óseos adicionales ¹³⁸.

La distribución de alturas septales interdentes de cada tipo de hendidura en pacientes operados antes y después de la erupción de los caninos han mostrado que cuando se insertaron injertos de hueso alveolar secundario antes de la erupción de los caninos, las tasas de éxito son significativamente altas. Sin embargo, después de la erupción de los caninos, las tasas de éxito correspondientes se ven disminuidas. La diferencia en las tasas de éxito antes y después de la erupción de caninos entre los grupos labio y paladar hendido unilateral y bilateral son significativas ¹⁴⁰.

El injerto óseo alveolar secundario se realiza generalmente durante el período de dentición mixta, que se encuentra entre las edades de 7 y 12 años. La erupción del incisivo lateral y el diente canino ocurre aproximadamente a los 7 y 11 años, respectivamente. El injerto óseo antes de la erupción del canino permite que el diente brote en el hueso sólido y proporciona una estabilización mejorada del maxilar superior. El crecimiento maxilar transversal también está casi completo a esta edad, por lo que no hay inhibición del crecimiento maxilar en esta dimensión¹²⁹.

El momento óptimo es cuando la raíz del canino permanente se ha formado aproximadamente entre un cuarto y dos tercios de su longitud. El injerto antes de la erupción de los dientes caninos permanentes generalmente resulta en una mayor estabilidad con un mejor soporte óseo crestal¹⁴¹. El injerto óseo a una edad demasiado temprana ha dado lugar a la erupción palatina del canino permanente ipsilateral¹⁴². El injerto secundario corresponde a una edad cronológica de 9 a 12 años¹⁴³. Los objetivos principales de la reconstrucción secundaria del hueso alveolar son proporcionar una matriz madura que soporte el movimiento canino y la formación de un arco dental estable y unido. El movimiento ortodóntico de los dientes facilita la rehabilitación dental completa y la reconstrucción protésica, la reparación de la fístula oronasal y proporciona un soporte óseo para los labios y la nariz¹⁴⁴.

Tan et al. analizaron una serie de 100 casos de injerto ilíaco entre 1982 y 1987. La edad de la intervención osciló entre 8 y 20 años. Encontraron una tasa de éxito del 98% y atribuyeron los fracasos a infecciones posquirúrgicas relacionadas con la mala higiene oral de los pacientes¹⁴⁵.

Otras tasas de éxito registradas en la literatura son: 87% en un estudio realizado en el Hospital for Sick Children en Londres entre 1982 y 1989 con una muestra de 115 pacientes¹⁴⁶; 73% en un estudio de Kindelan et al. realizado entre 1992 y 1995 con una muestra de 38 pacientes¹⁴⁷; y 72% en un estudio de 50 pacientes por Da Silva Filho et al.¹⁴⁸.

En otra revisión, se incluyeron dos ensayos controlados aleatorios pequeños que se consideraron con alto riesgo de sesgo, y cada ensayo comparó diferentes

intervenciones. Un ensayo comparó un material de injerto artificial impregnado con rhBMP-2 con un injerto ilíaco tradicional, y el otro comparó un injerto ilíaco tradicional más pegamento de fibrina con un injerto ilíaco tradicional. Aunque se encontraron algunas diferencias significativas, estas no son confiables y no se destacan aquí. No podemos concluir que cualquiera de estas nuevas intervenciones sea superior al injerto ilíaco tradicional ¹⁴⁹.

En un artículo muestra una selección de artículos para comparar el injerto óseo autólogo de cresta iliaca y la proteína morfogenética ósea (BMP-2) tres artículos seleccionados compararon la ingeniería de tejido óseo con ayuda de BMP-2 con el injerto óseo de cresta ilíaca mediante exámenes clínicos y radiográficos. La cantidad ósea parecía comparable entre los dos métodos en pacientes tratados durante la etapa de dentición mixta, mientras que la cantidad ósea parecía superior en el grupo BMP-2 en pacientes esqueléticamente maduros. Se han informado resultados favorables con la ingeniería de tejido óseo con ayuda de BMP-2 para la reconstrucción de la hendidura alveolar en pacientes con hendidura labio – alveolo – palatina y concluyeron que se necesitan más estudios para evaluar la calidad del hueso en las hendiduras tratadas con BMP-2 ¹⁵⁰.

Un hallazgo interesante de Alonso et al. fue la formación progresiva de hueso alveolar: parecía haber más hueso después de 12 meses en comparación con después de 6 meses en el grupo BMP-2 ¹⁵⁰.

En otro estudio realizado en el hospital infantil en México se obtuvo que del total de injertos óseos autólogos de cresta ilíaca realizados en el periodo abarcado entre 1991 y 2001, presentaron un grado suficiente o funcional de integración ósea (grados I, II y III) correspondiente al 98.07% (102) y el restante 1.98%(2) a aquellos injertos que no desarrollaron un grado suficiente de integración ósea (grado IV). Estos dos casos en donde el injerto se considera no suficiente, fueron consecuencia de la patología rinosinusal (rinosinusitis) ¹⁵¹.

Durante muchos años, el éxito y la medición del injerto óseo se basaron en lo que se consideró el método del estándar de oro. En el sistema de clasificación de Bergland, se utilizó una escala de cuatro puntos para clasificar y evaluar cada injerto

en función del nivel coronal del injerto óseo interdental en comparación con el hueso normal ¹⁴³. Un inconveniente de la escala de Bergland fue que el injerto se comparó solo a nivel interdental utilizando el nivel óseo normal como referencia. Para superar esta desventaja, la escala de Chelsea se desarrolló para evaluar el nivel del hueso dentro de la hendidura en comparación con la longitud total de las superficies radiculares de los dientes al lado de la línea media de la hendidura y la hendidura en ocho sitios. Otra escala de cuatro puntos desarrollada por Kindelan comparó el porcentaje de relleno óseo en el sitio de la hendidura con las radiografías oclusales prequirúrgicas y los registros postoperatorios ¹⁵².

Las radiografías periapicales, oclusales y de ortopantografía convencionales que se utilizan para la evaluación de la hendidura alveolar no son confiables debido a la distorsión de las imágenes en la zona de la hendidura. Además, la evaluación bidimensional no proporciona un índice anatómico confiable, lo que crea dificultades posteriores para una evaluación tridimensional precisa del área de la hendidura. Por lo tanto, se debe usar una tomografía computarizada para superar estos inconvenientes al evaluar la hendidura alveolar ¹⁵². Recientemente, los estudios han evaluado la reconstrucción de los defectos alveolares utilizando una tomografía computarizada y un software especializado para medir el volumen del defecto y determinar la cantidad necesaria para el injerto. Además, las tomografías computarizadas también se pueden usar para evaluar la cantidad y calidad (densidad) de hueso recién formado en el defecto y proporcionan resultados precisos basados en análisis 3D ¹⁵³.

Entre 1998 y 1999 se introdujeron sistemas de haz cónico (CB) para imágenes orales y maxilofaciales, y numerosos dispositivos de CB están disponibles comercialmente. Actualmente, los sistemas de CB han sido ampliamente indicados para varias imágenes de cirugía maxilofacial ¹⁵⁴. Los escáneres CB ofrecen varias ventajas sobre los escáneres de TC convencionales, que incluyen una dosis de radiación limitada que es aproximadamente 15 veces menor que los escáneres de TC convencionales, un tiempo de escaneo mínimo (10–70 s) y una imagen de diagnóstico de alta resolución y alta calidad* Las máquinas de CB disponibles son

capaces de igualar el rango geométrico de los escáneres de TC convencionales en términos de precisión ¹⁵⁵.

Se han usado varias escalas para evaluar el hueso. La escala descrita por Bergland et al. (1986) sigue siendo el patrón oro. Con esta escala, el nivel del tabique interdental se compara con el lado normal y se informa como: tipo I, altura del tabique aproximadamente normal; tipo II, altura septal al menos tres cuartos de lo normal; tipo III, altura septal inferior a tres cuartos de lo normal; o tipo IV, ausencia de un puente óseo continuo ⁸⁴. Kinderlan et al. (1997) utilizaron una escala de cuatro puntos para evaluar el área de relleno óseo ¹⁴⁷. Long et al. (1995) trazó el contorno óseo y expresó los resultados en términos del porcentaje de hueso que cubre las raíces adyacentes a la hendidura ¹⁵⁶. Rosenstein et al. (1997) compararon tomografías computarizadas con radiografías dentales, y Lawson y Jones (1997) utilizaron ultrasonido ¹⁵⁷.

Todas estas escalas tienen una serie de limitaciones. Bergland et al. (1986) requieren la erupción del canino. La escala está diseñada para usarse después de la erupción del diente hendido y, por lo tanto, no puede usarse para evaluar el fracaso en la dentición mixta. Tampoco distingue entre una hendidura que contiene 100% de hueso y otra que contiene, por ejemplo, 25% de hueso al nivel del tabique interdental normal. El Kinderlan et al. (1997) el método mide el área ósea pero no describe la posición del hueso en la hendidura y se describe que requiere una radiografía oclusal anterior superior. The Long et al. (1995) la escala también expresa el área del hueso sin especificar su posición. Requiere radiografías de muy buena calidad y consume mucho tiempo ¹³².

Periódicamente, es más importante tener un hueso coronario en lugar de un apical, particularmente si solo el 50% o menos de la hendidura se rellena con un injerto maduro. Actualmente no hay escalas publicadas que describan con precisión la posición del hueso dentro de la hendidura ¹³².

7. CONCLUSIONES

El injerto óseo alveolar secundario se considera el más adecuado de los protocolos, ya que el crecimiento sagital y transversal del maxilar se completa aproximadamente a los ocho años de edad y el crecimiento vertical faltante se origina con la dentición definitiva y la erupción del canino.

El injerto óseo alveolar secundario ha traído grandes beneficios a los pacientes con fisura alveolar porque al completar el arco dentario permite el descenso del canino, proporciona estabilidad al maxilar y soporte al ala nasal con un bajo riesgo de complicaciones.

A pesar de todos los materiales que han salido al mercado como sustituto óseos, el injerto autólogo sigue proporcionando mejores resultados a futuro.

A pesar de los múltiples estudios que intentan cambiar la idea que el injerto óseo autólogo sigue siendo el *gold standard* en los procedimientos de injertos, todos esos estudios no cuentan con la justificación suficiente, ya que los estudios no evalúan la calidad de hueso de los injertos con sustitutos óseos a largo plazo.

El éxito del injerto óseo autólogo depende de la técnica quirúrgica, de los cuidados post operatorios, alimentación, hábitos y fisiología del paciente.

La importancia de utilizar mejores auxiliares de diagnóstico imagenológicos ayuda a proporcionar mejores resultados en las mediciones post quirúrgicas para la medición de los resultados de injertos óseos.

Las radiografías convencionales que se utilizan para la evaluación de la hendidura alveolar no son confiables debido a la distorsión de las imágenes en la zona de la hendidura.

La evaluación bidimensional no proporciona un índice anatómico confiable, lo que crea dificultades posteriores para una evaluación tridimensional precisa del área de la hendidura

El control imagenológico tiene que ser evaluado con una escala estandarizada, ya que, esta nos ayuda a ver de una forma completa los resultados de los procesos quirúrgicos y así tener un plan de tratamiento certero.

Al contar con una escala con la cual podemos utilizar estudios imagenológicos más precisos, obtenemos datos exactos para evaluaciones posteriores y la obtención de datos con un alto grado de precisión

El no obtener una clasificación A de la escala de Witherow no es sinónimo de fracaso para tratamientos posteriores, ya que, podemos tener un excelente tratamiento protésico mientras exista una clasificación alfabética para el resultado post quirúrgico.

De igual forma el que no exista un llenado óseo ideal nos indica que la comunicación oronasal se ha delimitado, que existe soporte al ala nasal, da volumen al corredor vestibular, se le da continuidad al arco dental y nos da una estructura para la posterior rehabilitación.

El presente trabajo no es una crítica al trabajo de los cirujanos, ni trata de evidenciar el resultado del proceso quirúrgico, solo se quiere resaltar la importancia de realizar el injerto óseo, en una edad adecuada, con el tipo de injerto correcto y así tomar una ruta clínica que cumpla con las condiciones fisiológicas, estéticas y económicas del paciente.

8.- BIBLIOGRAFÍA

1. González CA, Medina CE, Pontigo AP. Estudio ecológico en México (2003-2009) sobre labio y/o paladar hendido y factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación asociados. *Anales de Pediatría*. 2011 Enero; 74(6).
2. Arya Rajendran BS. *Shafer's Textbook of Oral Pathology*. 7th ed. India: Elsevier Health Sciences; 2014.
3. Dimitriou R, Jones E, Mc Gonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *Bio Med Central Med*. 2011 May; 9(66).
4. Lombardo E. La intervención del pediatra en el niño con labio y paladar hendido. *J. I. D Acta pediatr. Méx*. 2017 Marzo; 38(4).
5. Rossell. P. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa outreach surgical center Lima, Perú. *Acta Med Per*. 2006; 23(2).
6. KERNAHAN DA, STARK RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1958 Nov; 22(5).
7. Rozen Fuller I. *Labio y paladar hendido: conceptos basicos Social IMdS*, editor.: Isaac Rozen Fuller; 2000.
8. Millard RD. *Cleft Craft. The Evolution of Its Surgery. I: The Unilateral Deformity (Vol 1)* Ohio : Lippincott Williams and Wilkins; 1977.
9. Rossell PP. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa Outreach Surgical Center Lima, Perú. *Act. Med. Per*. 2006; 23(59).
10. Miller LL, Kauffmann D, St John DJ. Retrospective review of 99 patients with secondary alveolar cleft repair. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jun; 6(68).
11. Freitas JA, Garib DG, Oliveira M. Rehabilitative treatment of cleft lip and cleft palate: experience of the Hospital for the Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP) - part 2: pediatric odontology and orthodontics. *J Appl Oral Sc*. 2012 marzo; 2(20).

12. Langman S, Thomas W. Embriología médica. 13th ed. Madrid: Lippincott castellano; 2016.
13. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo: Elsevier; 2005.
14. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología y embriología bucodental Madrid: Médica Panamericana ; 1999.
15. Meruane M, Smok C, Rojas M. Face and neck development in vertebrates. Int. J. Morphol. 2012; 30(4).
16. Velayos L, Díaz Santana H. Anatomía de la cabeza. 4th ed.: Médica panamericana ; 2007.
17. Testut L, Latarjet A. Tratado de anatomía humana. 9th ed. Buenos Aires: Salvat ; 1902.
18. Eppley BL, van Aalst JA. The Spectrum of Orofacial Clefting. Plastic and Reconstructive Surgery. 2005 Jun; 115(7).
19. Marazita ML, Mooney MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. Clinics in Plastic Surgery. 2004 April; 31(2).
20. Bagheri SC, Bell RB, Khan HA. Cleft lip and palate: timing and approaches to reconstruction. Curr. Ther. Oral Maxillofac. Surg. 2012;(1).
21. Webster TJ, Ahn ES. Nanostructured biomaterials for tissue engineering bone. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2007 Dec; 13(1).
22. Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. Med Eng Phys. 1998; 20.
23. Barrère F, Mahmood TA, De Groot K. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions. Mat Sci Eng R. 2008 February; 59(1-6).
24. Kaplan FS, Keaveny TM, Boskey A, Einhorn TA. Form and function of bone. In Kaplan FS. Am Acad Orthop Surg.: Simon S. R.; 1994. p. 127-184.

25. Keaveny TM, Morgan EF, Niebur GL, Yeh OC. Biomechanics of trabecular bone. *Annu Rev Biomed Eng.* 2001 Oct; 3(1).
26. Cooper DM, Matyas JR, Katzenberg MA, Hallgrímsson B. Comparison of microcomputed tomographic and microradiographic measurements of cortical bone porosity. *Calcif Tissue Int.* 2004 May; 74(5).
27. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2003; 16(24).
28. DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov; 8(11).
29. Tortora J, Derrickson B. *Principios de anatomía y fisiología.* 13th ed. Barcelona: Médica Panamericana ; 2013.
30. Valdes MA, Thakur NA. Recombinant bone morphogenic protein-2 in orthopaedic surgery: a review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Dec; 129(12).
31. Jagodzinski M, Krettek C. Effect of mechanical stability on fracture healing—an update. *Injury.* 2007 Mar; 38(1).
32. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury.* 2011 Jun; 42(6).
33. SC. MJ. *Structure and development of the skeleton.* 2nd ed.: Academic Press; 2002.
34. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *AJ. Int Rev Cytol.* 1976; 6(47).
35. Hernández-Gil IFT. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 2(11).
36. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev.* 2000 Aug; 21(4).
37. Canfield AE, Doherty MJ, Ashton BA. *Osteogenic potential of vascular pericytes* Toronto: Bone Engineering; 2000.
38. Ham AW. Some histophysiological problems peculiar to calcified tissue. *J Bone Joint Surg Am.* 1952 Jul; 24(4).

39. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone remodeling and remodeling. *Calcified Tissue Int.* 1993; 10(53).
40. Civitelli R BEWPRAGSST. Connexin 43 mediates direct intercellular communication in human osteoblastic cells networks. *J Clin Invest.* 1993; 4(91).
41. Mundy G. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 1993; 16(8).
42. Lacey DL, Timms E. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation cell. *J. Endocr.* 1998 Apr; 93(2).
43. Prasanna K, Belliappa V. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jun; 5(1).
44. Longo L, Fauci S, Kasper L. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 18th ed.: McGraw-Hill Education ; 2016.
45. Young M. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int.* 2003; 5(72).
46. Robey PG. Structure and molecular regulation of bone matrix proteins. *J Bone Miner Res.* 1993; 8.
47. Schonau F. Markers of bone and collagen metabolism. Problems and perspectives in Pediatrics. *Horm Res.* 1997; 17(48).
48. Hildebrand L, Müller R, Dequeke J. Direct Three-Dimensional Morphometric Analysis of Human Cancellous Bone: Microstructural Data from Spine, Femur, Iliac Crest, and Calcaneus. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999 Dec; 14(7).
49. Hanamura H, Nakagawa M, Iwata H. Solubilized bone morphogenetic protein (BMP) from mouse osteosarcoma and rat demineralized bone matrix. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 148(22).
50. Sun JS, Wu SY, Lin FH. The role of muscle-derived stem cells in bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2005; 26(18).
51. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature International Journal of science.* 2003 May; 15(423).

52. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(698).
53. Trueta J, Harrison MH. The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. *J Bone Joint Surg Br*. 1953;35-B:442–461.
54. Trueta J, Morgan JD. The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg Br*. 1960;42-B:97–109.
55. Brookes M, Harrison RG. The vascularization of the rabbit femur and tibio-fibula. *J Anat*. 1957;91:61–72.
56. Brookes M. Blood supply of long bones. *Br Med J*. 1963;2:1064–1065.
57. Marenzana M, Arnett T. R. The Key Role of the Blood Supply to Bone Bone Res. 2013 Sep; 1(3): 203–215.
58. Cumming JD, Nutt ME. Bone-marrow blood flow and cardiac output in the rabbit. *J Physiol*. 1962;162:30–34.
59. Gross PM, Heistad DD, Marcus ML. Neurohumoral regulation of blood flow to bones and marrow. *Am J Physiol*. 1979;237:H440–H448.
60. Arnett TR. Acidosis, hypoxia and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:103–109.
61. Harrison JS, Rameshwar P, Chang V, Bandari P. Oxygen saturation in the bone marrow of healthy volunteers. *Blood*. 2002;99:394.
62. Schipani E, Maes C, Carmeliet G, Semenza GL. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1347–1353.
63. Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell*. 2011;9:298–310.
64. Hadi HA, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy suppresses osteoclast formation and bone resorption. *J Orthop Res*. 2013. July 22.
65. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, Orriss IR, Behar J, Arnett TR. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. *Exp Cell Res*. 2006;312:1693–1702.

66. Roche B, David V, Vanden-Bossche A, Peyrin F, Malaval L, Vico L, Lafage-Proust M-H. Structure and quantification of micro-vascularisation within mouse long bones: what and how should we measure? *Bone*. 2012;50:390–399.
67. Chow DC, Wenning LA, Miller WM, Papoutsakis ET. Modeling pO₂ distributions in the bone marrow hematopoietic compartment. II. Modified Kroghian models. *Biophys J*. 2001;81:685–696.
68. Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1575–1582.
69. Parfitt AM. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone*. 2000;26:319–323.
70. Maes C, Carmeliet G, Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:358–366.
71. Maes C, Kobayashi T, Selig MK, Torrekens S, Roth SI, Mackem S, Carmeliet G, Kronenberg HM. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell*. 2010;19:329–344.
72. Muir P, Sample SJ, Barrett JG, McCarthy J, Vanderby R Jr., Markel MD, Prokuski LJ, Kalscheur VL. Effect of fatigue loading and associated matrix microdamage on bone blood flow and interstitial fluid flow. *Bone*. 2007;40:948–956.
73. Chim SM, Tickner J, Chow ST, Kuek V, Guo B, Zhang G, Rosen V, Erber W, Xu J. Angiogenic factors in bone local environment. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:297–310.
74. Maes C, Goossens S, Bartunkova S, Drogat B, Coenegrachts L, Stockmans I, Moermans K, Nyabi O, Haigh K, Naessens M, Haenebalcke L, Tuckermann JP, Tjwa M, Carmeliet P, Mandic V, David J-P, Behrens A, Nagy A, Carmeliet G, Haigh JJ. Increased skeletal VEGF enhances beta-catenin activity and results in excessively ossified bones. *EMBO J*. 2010;29:424–441.

75. Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine*. 2002;69:262–269.
76. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation*. 1999;100:164–170.
77. Dinunno FA, Tanaka H, Stauffer BL, Seals DR. Reductions in basal limb blood flow and vascular conductance with human ageing: role for augmented alpha-adrenergic vasoconstriction. *J Physiol*. 2001;536:977–983.
78. Griffith JF, Yeung DKW, Tsang PH, Choi KC, Kwok TCY, Ahuja AT, Leung KS, Leung PC. Compromised bone marrow perfusion in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1068–1075.
79. Bloomfield SA, Hogan HA, Delp MD. Decreases in bone blood flow and bone material properties in aging Fischer-344 rats. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(396):248–257.
80. Prisby RD, Ramsey MW, Behnke BJ, Dominguez JM 2nd, Donato AJ, Allen MR, Delp MD. Aging reduces skeletal blood flow, endothelium-dependent vasodilation, and NO bioavailability in rats. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1280–1288.
81. London GM. Soft bone — hard arteries: a link? *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:203–208.
82. Bridgeman G, Brookes M. Blood supply to the human femoral diaphysis in youth and senescence. *J Anat*. 1996;188:611–621.
83. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Advances in pharmacologic modulation of nitric oxide in hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:472–480.
84. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:704–707.
85. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:103–111.

86. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:529–543.
87. Rejnmark L. Cardiovascular drugs and bone. *Curr Drug Saf*. 2008;3:178–184.
88. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1317–1328.
89. Ohara T, Hirai T, Muro S, Haruna A, Terada K, Kinose D, Marumo S, Ogawa E, Hoshino Y, Niimi A, Chin K, Mishima M. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:1244–1249..
90. Caeiro JR, González P, Guede D. Biomechanics and bone (& II): Trials in different hierarchical levels of bone and alternative tools for the determination of bone strength. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2013; 5(2).
91. Turner CH. Bone strength: Current concepts. *Ann NY Acad Sci*. 2006 Apr; 1068(1).
92. Schaffler MB, Radin EL, Burr DB. Mechanical and morphological effects of strain rate on fatigue of compact bone. *Bone*. 1989; 10(3).
93. Schaffler MB, Burr DB. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density. *J Biomech*. 1988; 21(1).
94. Keaveny TM, Wachtel EF, Ford CM, Hayes WC. Differences between the tensile and compressive strengths of bovine tibial trabecular bone depend on modulus. *J Biomech*. 1994 Sep; 27(9).
95. Ascenzi A, Bonucci E. The tensile properties of single osteons. *Anat Rec*. 1967 Aug; 158(4).
96. Ascenzi A, Bonucci E. The compressive properties of single osteons. *The Anat R*. 1968 Jul; 161(3).
97. Hoffler CE, Moore KE, Kozloff K, Zysset PK. Age, gender, and bone lamellae elastic moduli. *J Orthop Res*. 2000 May; 18(3).
98. Saeed SS, Grosi A. Micromechanical properties of single crystal hydroxyapatite by nanoindentation. *Acta Biomaterialia*. 2009 Jul; 5(6).

99. Martin RB. Bone as a ceramic composite material. *Mater Sci Forum*. 1999; 5(23).
100. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(371).
101. Conrad U, Gretch DR, Obermeyer KR. Transmission of the hepatitis-C virus by tissue transplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Feb; 2(77).
102. Shapoff CA, Bowers GM, Levy B, Mellonig JT, Yukna RA. The effect of particle size on the osteogenic activity of composite grafts of allogeneic freeze-dried bone and autogenous marrow. *J Periodontol* 1980;51:625-30.
103. Zaner DJ, Yukna RA. Particle size of periodontal bone grafting materials. *J Periodontol* 1984;55:406-9.
104. Peleg M, Garg AK, Misch CM, Mazor Z. Maxillary sinus and ridge augmentations using a surface-derived autogenous bone graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1535-44.
105. Kenneth JZ. Bone Graft Harvesting From Distant Sites: Concepts and Techniques. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2010 Aug; 22(3).
106. Kimura FT, Gutiérrez Acuña A. Reconstrucción mandibular. Secuela de resección en bloque del cuerpo mandibular como tratamiento de mixofibroma. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. *ADM*. 1994 Ago; 51(4).
107. Richter M, Chausse JM. 2 rare tumors of the mandible. Removal and reconstruction. *Acta Stomatol Belg*. 1989 Dec; 86(4).
108. Soto Góngora S, Taxis González. Injertos óseos. Una alternativa efectiva y actual para la reconstrucción del complejo cráneo-facial. *Rev. Cubana Estomatol*. 2005 Abril; 42(1).
109. Deepak K, Keller. Iliac Crest Grafting for Mandibular Reconstruction. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics*. 2006 sep; 14(2).
110. Tessier P. Autogenous bone grafts taken from the calvarium for facial and cranial applications. *Clin Plast Surg*. 1982 Oct; 9(4).

111. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Allograft-associated bacterial infections. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002 Mar; 51(10).
112. Mulconrey DS, Bridwell KH. Bone morphogenetic protein (RhBMP-2) as a substitute for iliac crest bone graft in multilevel adult spinal deformity surgery: minimum two-year evaluation of fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep; 30(20).
113. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005 Nov;(36).
114. Waked W, Grauer J. Silicates and bone fusion. *Orthopedics*. 2008 Jun; 31(6).
115. Waite DE, Kersten R. Residual alveolar and palatal clefts. In In: Bell WH PWWRe, editor. *Surgical Correction of Dentofacial Deformities*. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 1329- 67.
116. Bertz JE. Bone grafting of alveolar clefts. *Journal of Oral Surgery*. 1981 Nov; 39(11).
117. Turvey TA, Vig k, Moriarty j, Hoke J. Delayed bone grafting in the cleft maxilla and palate: a retrospective multidisciplinary analysis. *Am J Orthod*. 1984 Sep; 86(3).
118. Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg*. 1972 Feb; 30(2).
119. Jolleys A, Robertson R. A study of the effects of early bone-grafting in complete clefts of the lip and palate—Five year study. *British Journal of Plastic Surgery*. 1972; 25.
120. Skoog T. The use of periosteum and Surgicel for bone restoration in congenital clefts of the maxilla. A clinical report and experimental investigation. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1967; 1(2).
121. Pickrell K, Quinn G, Massengill R. Primary bone grafting of the maxilla in clefts of the lip and palate: a four year study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1968; 41(5).
122. Enemark H, Krantz-Simonsen E, Schramm JE. Secondary bone grafting in unilateral cleft lip palate patients: indications and treatment procedure. *International Journal of Oral Surgery*. 1985; 14(1).

123. Epstein LI, Davis WB, Thompson LW. Delayed bone grafting in cleft palate patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1970; 46(4).
124. Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual alveolar Cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate Journal*. 1986 July; 23(3).
125. Trindade IK, Mazzottini R, Silva Filho OG, Trindad IE, Deboni MC. Long-term radiographic assessment of secondary alveolar bone grafting outcomes in patients with alveolar clefts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2005; 100(3).
126. Hughes CW, Revington PJ. The proximal tibia donor site in cleft alveolar bone grafting: experience of 75 consecutive cases. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2002; 30(1).
127. Swan MC, Goodacre TE. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2006; 44(2).
128. Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. *The Cleft Palate Journal*. 1987; 24(1).
129. Bradley KC. Alveolar Bone Grafting: Past, Present, and New Horizons. *Semin Plast Surg*. 2012 Nov; 26(4).
130. Epker NB. Alveolar-anterior Maxillary Cleft Repair. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 2009; 17.
131. Coenraad FA, Moorrees EA. Age Variation of Formation Stages for Ten Permanent Teeth. *Journal of Dental Research*. 1963 Nov; 42(6).
132. Witherow H, Cox S. A New Scale to Assess Radiographic Success of Secondary Alveolar. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*. 2002 May; 39(3).
133. Horswell BB, Henderson JM. Secondary osteoplasty of the alveolar cleft defect. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 Sep; 61(9).
134. Peter E, Larsen D. Reconstruction of the Alveolar Cleft. *Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004; 2.

135. Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Shramm A. Autogenous bone grafts in oral implantology—is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. *Int J Implant Dent*. 2017 Dec; 3(23).
136. Rogers GF, Greene AK. Autogenous Bone Graft: Basic Science and Clinical Implications. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012 Jan; 23(1).
137. Dimitriou R, et al. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest. *Injury, Int. J. Care Injured*. 2011 sep; 42(2).
138. Eppley BL. Alveolar cleft bone grafting (Part I): Primary bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996 Jan; 54(1).
139. Matic D, Power S. Evaluating the success of gingivoperiosteoplasty versus secondary bone grafting in patients with unilateral clefts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008 May; 121(4).
140. Collins M, James DR, Mars M. Alveolar bone grafting: a review of 115 patients. *Eur J Orthod*. 1998 Apr; 20(2).
141. Turvey TA, Vig K, Moriarty J, Hoke J. Delayed bone grafting in the cleft maxilla and palate: a retrospective multidisciplinary analysis. *Am J Orthod*. 1984 Sep; 86(3).
142. Jackson IT, Vandervord JG, McLennan JG, Christie F. Bone grafting of the secondary cleft lip and palate deformity. *Br J Plast Surg*. 1982 Jul; 35(3).
143. Hynes PJ, Earley MJ. Assessment of secondary alveolar bone grafting using a modification of the Bergland grading system. *British Journal of Plastic Surgery*. 2003 October; 56(7).
144. Anabtawi , Bagain ZH, Karky. Morbidity From Anterior Iliac Crest Bone Harvesting for Secondary Alveolar Bone Grafting: An Outcome Assessment Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009 March; 67(3).
145. Tan AE, Brogan WF, Mc Comb HK, Henry PJ. Secondary alveolar bone grafting--five-year periodontal and radiographic evaluation in 100 consecutive cases. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996 Nov; 33(6).

146. Collins M, James DR, Mars M. Alveolar bone grafting: a review of 115 patients. *Eur J Orthod.* 1998 Apr; 20(2).
147. Kindelan JD, Nashed RR, Bromige MR. Radiographic assessment of secondary autogenous alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997 May; 34(3).
148. da Silva Filho OG, Teles SG, Ozawa TO, Filho LC. Secondary bone graft and eruption of the permanent canine in patients with alveolar clefts: literature review and case report. *Angle Orthod.* 2000 Apr; 70(2).
149. Guo J, Li C, Zhang Q, Wu G, Deacon SA, Chen J, et al. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate (Review). *The Cochrane Library.* 2011;(6).
150. Van Hou W, Mink van der Molen AB, Breugem CC. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. *Clinical Oral Investigations.* 2011 Jun; 15(3).
151. Montaña López A, Rincón Rodríguez, H, Landa Solís C. Grado de integración de injertos óseos nasoalveolares, en pacientes con secuelas de labio y paladar fisurados. *Revista Odontológica Mexicana.* 2012 Jan; 16(1).
152. Nightingale C, Witherow H. Comparative reproducibility of three methods of radiographic assessment of alveolar bone grafting. *European Journal of Orthodontics.* 2003 February; 25(1).
153. Honma K, Kobayashi T, Nakajima T. Computed tomographic evaluation of bone formation after secondary bone grafting of alveolar clefts. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1999 October; 57(10).
154. Mischkowsk RA, Pulsfort , Neugebauer. Geometric accuracy of a newly developed cone-beam device for maxillofacial imaging. *Oral and maxillofacial radiology.* 2007 October; 104(4).
155. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of Cone Beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc.* 2006 February; 72(1).

156. Long RE, Spangler BE, Yow M. Cleft width and secondary alveolar bone graft success. *Cleft Palate Craniofac J.* 1995 Sep; 32(5).
157. Rosenstein SW, Long RE, Dado DV, Vinson B B. Comparison of 2-D calculations from periapical and occlusal radiographs versus 3-D calculations from CAT scans in determining bone support for cleft-adjacent teeth following early alveolar bone grafts. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997 May; 34(3).