



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**REGENERACIÓN TISULAR CON CÉLULAS MADRE EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LABIO Y PALADAR
HENDIDO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

FABIOLA GUADALUPE SÁNCHEZ GARCÍA

TUTORA: Mtra. ROSINA PINEDA Y GÓMEZ AYALA

ASESORA: C.D. GUADALUPE CRUZ CHÁVEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de la Mtra. Rosina Pineda y Gómez Ayala, C.D. Guadalupe Cruz Chávez y Coordinadora del seminario de odontopediatría Esp. Alicia Montes de Oca Basilio, a quienes me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento, por su paciencia, tiempo y dedicación para la culminación de este proyecto.

Le agradezco a Dios y a la Virgen por acompañarme y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, por los valores que me han inculcado, y por el apoyo brindado a lo largo de mi vida. Sobre todo por formar una mujer de bien.

A mis hermanas por darme siempre el mejor ejemplo, por llenar mi vida de alegrías, amor y apoyo cuando más lo he necesitado.

A mis sobrinos Jaime y Danna por ser mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración.

A mis abuelos por haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz y camino, por su confianza cuando fueron mis pacientes y haber creído en mí siempre.

A mis amigas de tantos años por el apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles y lindos a lo largo de toda esta vida.

A Jeisan, gracias sobre todo por su paciencia, motivación, cuidados y amor incondicional.

A la UNAM por darme la oportunidad de ser parte de esta gran institución donde me he desarrollado tanto académica como culturalmente.

A mis amigos que conocí en mi amada Facultad de Odontología, gracias por confiar y creer en mí y haber hecho de mi etapa universitaria un trayecto de vivencias que nunca olvidaré.

A mis maestros, que compartieron conmigo sus conocimientos para convertirme en una profesionista, por su tiempo, dedicación y pasión por la actividad docente.

Al Hospital Medica Sur, donde me abrieron las puertas para realizar mi servicio social y el impulso para desarrollarme profesional y humanísticamente, como base a un futuro próspero de la nación.

A Merry, por ser mi única compañía en los desvelos de esta tesina.

Agradezco desde lo más profundo de mi corazón a todas y cada una de las personas que han sido mis pacientes, siempre lo hice desde mi más profundo amor y respeto, gracias por su confianza.

Sin el apoyo de cada uno de ustedes, este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

A todos, muchas gracias.

“Por mi raza, hablará el espíritu”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1. ANTECEDENTES.....	8
2. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO NORMAL DEL FETO.....	14
2.1 Anatomía de nariz.....	21
2.2 Anatomía de labio.....	23
2.3 Anatomía de paladar duro.....	24
2.4 Anatomía de paladar blando.....	25
3. ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LOS PROCESO MAXILARES.....	27
3.1 Etiología de labio y paladar hendido.....	28
3.2 Epidemiología de labio y paladar hendido.....	29
3.3 Clasificación de labio y paladar hendido.....	30
4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LABIO Y PALADAR HENDIDO ...	34
4.1 Gingivoperiostoplastía.....	34
4.2 Queiloplastía.....	34
4.2.1 Adhesión labial.....	35
4.2.2 Queiloplastía unilateral.....	35
4.2.3 Plastia nasal primaria.....	36
4.2.4 Queiloplastía bilateral.....	37
4.3 Palatoplastía.....	38
4.3.1 Colgajo vomeriano.....	38
4.3.2 Palatoplastía en LPH unilateral.....	39
4.3.3 Palatoplastía en LPH bilateral.....	40
4.3.4 Palatoplastía de paladar blando.....	41
5. REGENERACIÓN TISULAR CON CÉLULAS MADRE.....	44
5.1 Tipos de células madre.....	45
5.2 Obtención de células madre.....	48
5.3 Aplicación de células madre en pacientes pediátricos con labio y paladar hendido.....	53

CONCLUSIONES.....59

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....60

INTRODUCCIÓN

Los avances científicos en la medicina moderna han llevado a un mejor desarrollo de las técnicas quirúrgicas, en las cuales se involucra la odontología, ya que forma parte de un equipo multidisciplinario. Debido a la estrecha relación que existe entre estas áreas, se llevará al paciente a una mejor recuperación en los padecimientos craneofaciales.

Estos avances llegaron al descubrimiento de las células madre y su empleo en las técnicas quirúrgicas de labio y paladar hendido; es por esto que se toma en cuenta la relevancia de su aplicación en el área odontológica. En los últimos estudios realizados con células madre, se ha despertado gran interés en el potencial terapéutico obtenidas del tejido pulpar dental por su gran capacidad de proliferación, autorrenovación y diferenciación.

La prevalencia e incidencia de fisura de labio y paladar hendido, provoca un fuerte impacto en la salud pública, debido a que uno de cada 750 recién nacidos vivos, presentan fisuras alveolo palatinas a nivel nacional. El problema repercute en el paciente, la familia y la sociedad.

Los defectos óseos de tamaño crítico deben ser intervenidos quirúrgicamente, siendo un desafío para la reconstrucción craneofacial. Se reconoce que con la ayuda de las células madre, se podrá tener una mejor regeneración de las estructuras afectadas, pudiendo disminuir la cantidad de intervenciones quirúrgicas en el paciente pediátrico con labio y paladar hendido.

Finalmente, el objetivo principal de esta revisión bibliográfica es brindar una información lo más completa posible, basándose en los avances actuales de las

técnicas quirúrgicas en donde se aplicarán células madre en pacientes con labio y paladar hendido.

1. ANTECEDENTES

Las patologías congénitas son anomalías estructurales que están presentes al momento del nacimiento y pueden afectar cualquier parte del organismo. ¹

Las fisuras labio-alveolo-palatinas tienen una alta incidencia que se presentan en uno de cada 750 recién nacidos vivos en México. ¹

Se define labio hendido a las alteraciones que afectan a la estructura de la cara que involucran el cierre incompleto de labio, unilateral, bilateral o media, y paladar hendido al defecto palatino que comunica la cavidad oral con la cavidad nasal. ¹

Los antecedentes históricos sobre este tema, se remontan en los orígenes de la humanidad, lamentablemente, tiempo atrás se creía que los pacientes con labio y paladar hendido tenían cierta malignidad, así que eran condenados y apartados de la sociedad, algunos eran abandonados en desiertos. ²

El filósofo Platón, justifico en su obra llamada "*La República*" que se trataba de una práctica que servía para eliminar malos presagios y preservar la solidez de la raza. ²

En México esta alteración estaba relacionada con antiguas creencias debido a la cultura, la historia médica y la arqueología; entre ellas las repercusiones al exponerse en los eclipses o en fase de luna llena, ya que se decía que se debía a la mordedura de la luna en la boca del feto, en la mitología náhuatl, se le ha situado y establecido un paralelismo con la creación del sol y la luna. ³

Desde el punto de vista correctivo se han mencionado diversos tratamientos quirúrgicos diseñados por los médicos árabes, y por el hindú Sushruta,

mencionados por Aristóteles. Sin embargo, los trabajos clásicos de Gaspared Tagliacozzi que se publica en el libro *De Curtorum Chirurgia per insisition* en 1597, serian el inicio de la cirugía plástica moderna, las cuales recaban información de India, Arabia Saudita y Europa.³

El procedimiento quirúrgico para tratar la fisura del paladar óseo y blando fue diseñada por Jonathan Mason Warren y publicada en la revista *New England Quarterly* en 1842 bajo el título *Operations for fisura of de hard and soft palate*.³

En 1862, Berhard Rudolph Konrad von Langenbeck describió una de las más importantes cirugías en torno al paladar hendido con el título de *Die Uranoplastik mittelst Ablösung des mucös-periostalen Gaumenüberzuges*.³

En 1921 Sir Harold Delf Gillies y Sir William Kelsey Fry, describieron en el *Brittish Medical Journal* la operación que lleva su nombre.³

En 1931 Victor Veau, describió lo que sería la tercera técnica clásica para la corrección de paladar hendido.³

El doctor Fernando Ortiz Monasterio y de Garay tuvo un papel muy importante en la Medicina Mexicana y en la Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva egresado de la UNAM con especialidad en cirugía general en 1952. En 1968 creó la Clínica Multidisciplinaria para la atención de pacientes con fisura labio palatina y posteriormente la organización de la Unidad Móvil Rural para la detección y atención integral especializada en paciente con labio y paladar hendido en su propia área geográfica.⁴

En 1975 se logró fundar la Asociación Mexicana de Labio y Paladar Hendido y Deformidades Craneofaciales, A.C., en donde se incluía la participación de otros especialistas de ramas afines al tratamiento integral de estos pacientes, como

genética, ortodoncia, cirugía plástica, otorrinolaringología, foniatría, audiología, pediatría, estomatología, psicología, trabajo social, terapia de lenguaje, anestesiología y enfermería, integradas en clínicas de labio y paladar hendido (LPH), consolidando los conceptos de tratamientos multidisciplinarios.⁵

Los cursos de labio y paladar hendido proliferaron tanto en México como en Centro y Sudamérica (Chile, Argentina, Costa Rica, Bolivia y Venezuela), en estos lugares se exportó el modelo mexicano de atención de estos pacientes en forma integral.⁵

Desde 1980 la Facultad de Odontología de la UNAM cuenta con un programa enfocado al tratamiento de pacientes con labio y paladar hendido.⁶

Debido a los logros alcanzados y a la ampliación de la patología tratada, en 1985, la Secretaría de Salud de México adoptó el Modelo de Atención Quirúrgica Especializada a la población marginada del país y así nació el Programa Nacional de Cirugía extramuros de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA).⁵

En el 2006 el Dr. Rafael Ruiz Rodríguez y el Dr. Juan Carlos López Noriega, de la Facultad de Odontología de la UNAM, fueron convocados por la “Palestine Children’s Relief Fund” para atender a la población de ese país, se les dio atención a las personas con labio y paladar hendido, entre otros padecimientos obteniendo grandes resultados.⁶

En los procedimientos quirúrgicos se emplearon diferentes injertos óseos, debido a que los defectos del hueso de tamaño crítico, no pueden sanar sin intervención quirúrgica y representaban un reto para la reconstrucción craneofacial.⁷

Con los avances de la ciencia, actualmente, la medicina regenerativa, tiene una importante relación con las células madre ya que estas regeneran células,

tejidos y órganos, ayudando a reparar una función dañada, incluyendo malformaciones congénitas como es el caso de los pacientes pediátricos con labio y paladar hendido.⁸

Una célula madre o célula troncal, es aquella capaz de dividirse continuamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también en lo funcional.⁸

Alexis Carrel fue un cirujano innovador y recibió el premio Nobel por sus trabajos sobre sutura vascular, realizó experimentos con trasplante y reparación de órganos, llevando avances al campo de cirugía y cultivos celulares, en enero de 1912 realizó un experimento con células madre obtenidas del corazón de un embrión de pollo, colocándolo en un medio nutriente fresco y encontró que cada 48 horas el tejido se multiplicaba al doble, marcando este un antecedente de las nuevas alternativas hacia la medicina regenerativa.⁹

Sin embargo, fue hasta 1960 cuando Ernest McCulloch y James Till estudiaron los efectos de la radiación en la hematopoyesis de la médula ósea, ellos realizaron una serie de experimentos que involucraron la inyección de células de médula ósea en ratones irradiados, observando que pequeños nódulos habían crecido en órganos como el bazo de los ratones, en proporción al número de células de medula ósea inyectadas. Posteriormente, en 1961, describieron cómo estas células originaban nuevas colonias hematopoyéticas multilíneas en el hígado, estableciendo las bases para su teoría de células madre. Estos investigadores, en 1963, en colaboración con Lou Siminovitch, obtuvieron pruebas de que estas mismas células de la médula ósea serían capaces de autorrenovarse, este es un aspecto crucial de la definición funcional de las células madre.¹⁰

Dos décadas después, en 1981, los científicos británicos Martin Evans y Matthew Kaufman fueron los primeros en aislar exitosamente de la masa celular interna del blastocisto células madre embrionarias (CME) de ratón y cultivarlas. ¹⁰

Sin embargo, fue hasta finales del siglo XX cuando el científico alemán Ernst Haeckel y su equipo de investigación fusionaron los conceptos de filogenia y ontogenia para describir las stammzelle (stem cell), acuñándose el término de células madre, como un concepto para definir a las células primordiales que se diferencian en diversos tipos de células y en organismos multicelulares. Los argumentos de Ernst Haeckel se basaron en la evidencia propia de sus observaciones del desarrollo embrionario. El término células madre oficialmente entró en el contexto científico cuando éstas fueron utilizadas por los histoembriólogos Theodor Boveri y Valentin Haeckel, quienes describieron las características hereditarias de las células germinales y su pluripotencialidad, así como su autorrenovación. ¹⁰

En 1998, la revista *Science* publicó que el profesor Thomson de la Universidad de Wisconsin había desarrollado la primera línea de células madre embrionarias humanas (HCME), derivadas exitosamente de la masa celular interna de un blastocisto producido por fertilización in vitro (FIV). Esta línea celular debe ser usada en el desarrollo biológico humano, en los descubrimientos farmacológicos y en la medicina del trasplante. ¹⁰

Las células madre presentan una serie de propiedades que las distinguen del resto de las células, les confieren las características óptimas para su uso en medicina regenerativa, entre las cuales figuran: capacidad de autorrenovación y diferenciación. ¹¹ Esta aplicación busca reemplazar células dañadas por células funcionales que devuelvan la función normal de los tejidos u órganos. ⁸ Existen dos tipos reconocidos de células madre, las células pluripotentes, derivadas de embriones y las células multipotentes provenientes de embriones o de adultos. La

diferencia radica en la capacidad de cada una para generar la línea germinal del organismo, siendo las pluripotentes capaces de generar la línea en cuestión.⁸

Durante el inicio del siglo XX, se da a conocer las posibilidades de instrumentar terapéuticas que llevaran a una eficiente corrección de labio y paladar hendido aplicando células madre.³

2. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO NORMAL DEL FETO

Es importante conocer la secuenciación del genoma humano ya que nos ayudará a mejorar la comprensión del desarrollo normal. ¹²

En la primera semana de gestación el punto inicial del desarrollo lo presenta el cigoto, célula resultante de la unión del espermatozoide con el ovocito, es el momento que marca el inicio de una nueva vida, junto a la fecundación que es el proceso mediante el cual se fusionan los gametos femeninos y masculinos. ¹²

Después de la fecundación, las células del embrión compactado se dividen de nuevo y forman una mórula de 16 células. Las células internas de la mórula constituyen la masa celular interna que origina los tejidos propios del embrión y las células que las rodean componen la masa celular externa que formarán el trofoblasto, que ayudará a la formación de la placenta. ¹²

Por lo tanto, al final de la primera semana del desarrollo, el cigoto humano ha pasado por los estados de mórula y blastocito y ha empezado a implantarse en la mucosa uterina. ¹² Figura 1

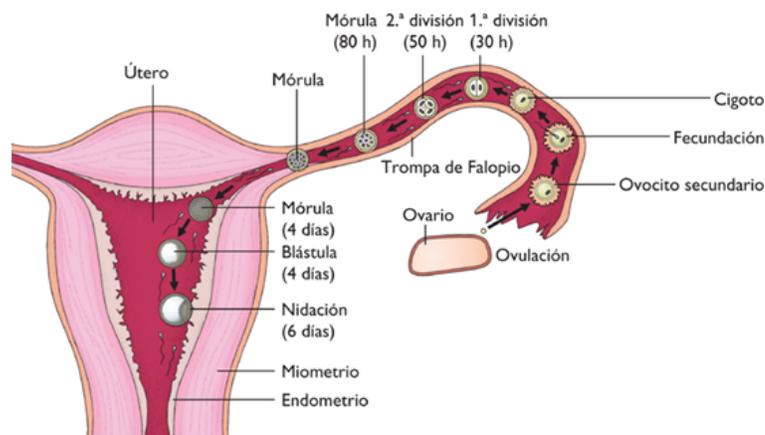


Figura 1 Acontecimientos de la primera semana: de la fecundación a la implantación. ¹²

En la segunda semana del desarrollo, el blastocito está sumergido en el estroma endometrial, el trofoblasto se ha diferenciado en dos capas: una capa interna de células mononucleadas llamada citotrofoblasto, y una zona externa multinucleada sin límites celulares que recibe el nombre de sincitiotrofoblasto. ¹²

La masa celular interna también se diferencia en dos capas: capa hipoblástica, y capa epiblástica, al mismo tiempo, aparece una cavidad dentro del epiblasto, esta cavidad se agranda y se convierte en la cavidad amniótica, a esto se le conoce como periodo lagunar, las lagunas sindicales se comunican con los sinusoides, y la sangre materna entra en el sistema lagunar. ¹²

El acontecimiento más característico que tiene lugar durante la tercera semana de gestación es la gastrulación, un proceso que establece las tres capas germinales del embrión, la gastrulación se inicia con una línea primitiva y las células prenotocordales que se han invaginado en el nódulo primitivo se desplazan por la línea media hacia delante hasta que alcanzan la placa precordial estas células se intercalan de tal manera que la línea media del embrión queda formada por las dos capas celulares que constituyen la placa notocordal, las cuales proliferan y se separan del endodermo, dichas células migran hacia la línea, a medida de que el hipoblasto es reemplazado, formando un cordón de células sólidas, la notocorda definitiva. ¹²

El mesodermo intraembrionario se expande bajo el ectodermo craneal; la línea primitiva continúa; se empiezan a formar los vasos umbilicales y los pliegues neurales craneales. ¹² Figura 2

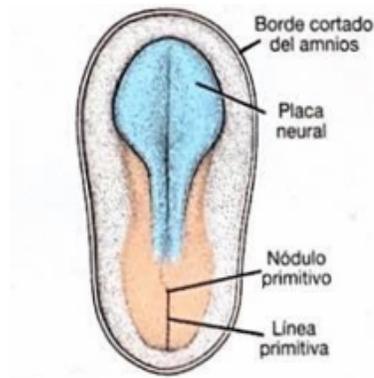


Figura 2 Inducción del SNC.¹²

En la cuarta semana de gestación simultáneamente con el desarrollo de las vesículas cerebrales y la formación de la curvatura cefálica aparecen, en la región cefálica del embrión; cuatro pares de rodetes transversales y los arcos o primitiva cavidad bucal.¹²

Estos arcos faríngeos, formados por tejido mesenquimático originado desde las crestas neurales de las vesículas cerebrales, están separados en la superficie externa del embrión por las hendiduras faríngeas y en el aspecto interno por las bolsas faríngeas.¹³

Los arcos faríngeos dan origen a huesos y músculos del bloque maxilofacial y cervical además de participar en la formación de la lengua, faringe y laringe. La primera hendidura faríngea participa en la formación del conducto auditivo externo y del tímpano. Las bolsas faríngeas participan en la formación de oído medio, glándula tiroides, paratiroides, timo, cavidad timpánica, conducto faringo-timpánico y amígdala palatina. A medida que los arcos faríngeos se desarrollan se va esbozando la cara y cuello del embrión.¹³

En esta semana también se desarrolla las placodas nasales sobre el borde inferior de la prominencia frontonasal. La proliferación del mesodermo a este nivel produce elevaciones en los márgenes denominados procesos nasales medial y

lateral. El espacio dejado entre ambas corresponderá a las fosas nasales. ¹⁴

Figura 3

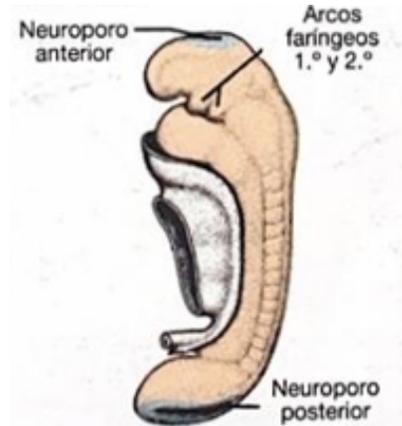


Figura 3 Arcos faríngeos presentes. ¹²

En el período de la quinta semana de gestación, se forman un cuarto arco faríngeo; aparecen las yemas de las extremidades inferiores; vesícula auditiva y placoda del cristalino. ¹² Las prominencias crecen ventral y medialmente y aparecen sobre la prominencia frontonasal las plácoda olfatorias o nasales y la mejilla formada por el proceso maxilar. ¹⁵

Las extremidades superiores se encuentran en forma de paleta; el embrión en forma de C. Al final de la quinta semana, la premaxila da origen a la apófisis palatina medial, la cual posteriormente se diferencia formando el paladar primario. ¹²

Figura 4

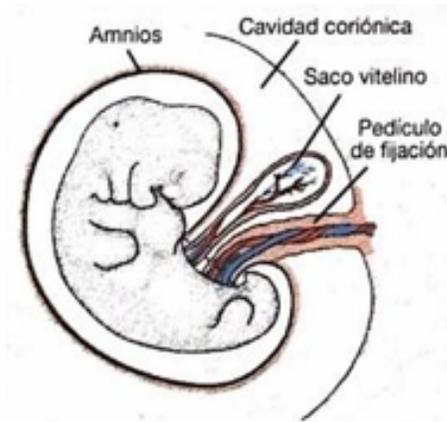


Figura 4 Anillo umbilical. ¹²

En la sexta semana se presentan los radios digitales en las placas de las manos y los pies; vesículas encefálicas prominentes, y se forman las aurículas externas a partir de los primordios auriculares; se ha iniciado la hernia umbilical. ¹²

Los procesos maxilares se hacen prominentes; crecen hacia la línea media acercándose a los procesos nasomediales, los cuales, a su vez, han crecido hasta tal punto que la porción inferior del proceso frontal, situado entre ellos, desaparece por completo y ambos procesos nasomediales quedan en contacto. Los procesos nasolaterales se mueven hasta ponerse en contacto con los procesos maxilares en ambos lados. ¹² Figura 5



Figura 5 Hernia umbilical fisiológica. ¹²

En el período de la séptima semana de gestación se da la pigmentación de la retina visible; cartílagos de las extremidades y radios digitales separados, pezones y párpados formados; las yemas maxilares se fusionan con las yemas nasales medias mientras se forma el labio superior; hernias umbilicales prominentes, en esta semana también se originan dos salientes de la cavidad oral, ambos lados del maxilar, denominadas crestas o prolongaciones palatinas, que tienden a crecer y fusionarse en la línea media. En la región anterior, una zona triangular correspondiente a la premaxila, proveniente del proceso nasomedial (paladar primario) se coloca entre los tabiques palatinos (paladar secundario), con los que se une para configurar el paladar primitivo. También simultáneamente, desciende el tabique nasal hasta unirse al paladar, contribuyendo a la separación de la cavidad oral y las fosas nasales. ¹² Figura 6



Figura 6 Dedos presentes, formación de los párpados. ¹²

Durante la octava semana de gestación el feto presenta extremidades largas, dobladas en codos y rodillas; dedos libres; cara de aspecto más humano, procesos o mamelones maxilares superiores e inferiores. El mamelón frontal desciende en dirección vertical entre los dos mamelones maxilares superiores y lleva en sí mismo cuatro procesos, los dos internos se fusionan para formar el tubérculo incisivo y los extremos forman el ala de la nariz, también se han formado los labios y parte del paladar. ¹²

En la novena semana de gestación se inicia la fusión del paladar primario con el secundario y el tabique nasal en sentido anteroposterior, finalizando con la fusión del paladar blando, se diferencian los nociceptores. ¹²

En la onceava semana de gestación se da el crecimiento y maduración de los órganos y de los tejidos previamente esbozados, crecimiento en tamaño y peso corporal, pedículo de fijación (cordón umbilical) y anexos embrionarios (membranas fetales). ¹²

Durante la doceava semana de gestación se da la fusión completa del paladar que termina en la úvula. ¹²

En la treceava semana de gestación la cabeza del bebé sigue estando desproporcionada con respecto al resto, ya que mide aproximadamente la mitad de la longitud del cuerpo, los hemisferios del cerebro se empiezan a conectar, los rasgos faciales se van modelando, los genitales externos tienen una morfología distinguible, las asas intestinales ya no están dentro del cordón umbilical como al principio de la gestación donde formaban una hernia, sino que se sitúan dentro de la cavidad abdominal. ¹⁶

En el transcurso de la catorceava semana de gestación las porciones medibles de los procesos nasales finalmente conforman el paladar primario o premaxila, consituido por: Filtrum, maxilar superior, correspondiente a los incisivos centrales, paladar anterior al foramen incisivo y septum anterior. ¹²

Durante la quinceava semana de gestación el feto presenta movimientos voluntarios. ¹²

En la dieciseisava semana de gestación se da la propiocepción, crecimiento en talla, aparece el lanugo (vello). ¹²

Durante la dieciochava semana de gestación se da el crecimiento en las extremidades inferiores, se auscultan latidos, su piel está cubierta por unto sebáceo, el feto puede abrir los ojos, parpadear y detecta sabores fuertes. ¹²

Ya en la veinteava semana de gestación la madre percibe movimientos fetales, mientras que en la veintiseisava semana de gestación se da el desarrollo pulmonar. ¹²

En la veintiochoava semana de gestación el feto puede abrir y cerrar los ojos, seguir la luz, y su memoria es a largo plazo. ¹²

Por la treintaicincoava semana de gestación aumenta la grasa corporal, los pulmones están bien desarrollados y comienza la secreción surfactante. ¹²

Durante la cuarentava semana de gestación se da el crecimiento, el reflejo, la orientación de la luz, el pulmón se encuentra maduro, se estimula la producción de oxitocina y se da el nacimiento del bebé. ¹²

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal definen el embarazo a término completo como el embarazo que dura entre 39 semanas, 0 días y 40 semanas y 6 días.

2.1 Anatomía de nariz

La nariz se extiende desde las cavidades nasales hacia la parte frontal de la cara y posiciona las narinas hacia abajo. Tiene forma piramidal con su vértice anterior. El ángulo superior de la nariz entre las aberturas de las órbitas continúa con la frente. Como las regiones posteriores, las partes anteriores de las cavidades nasales

presentes dentro de la nariz se mantienen abiertas por una estructura esquelética, que está formando en parte por hueso y por cartílago ¹⁷

La nariz continúa con el cráneo por las partes óseas: los huesos nasales y partes de los huesos maxilar y frontal proporcionan apoyo. Visto anteriormente, a cada lado, el apoyo lo proporcionan la apófisis lateral del cartílago del tabique, el cartílago alar principal y tres de los cuatro cartílagos alares menores, y un cartílago impar del tabique en la línea media que forma la parte anterior del tabique nasal. ¹⁷

La inervación e irrigación sanguínea está dada por tres nervios craneales: El nervio olfativo I que se encarga de la olfacción, el nervio trigémino V encargado de la sensación general, el nervio oftálmico V1 de la región anterior y el nervio maxilar V2 de la región posterior, todas las glándulas están inervadas por fibras parasimpáticas del nervio facial VII (nervio petroso mayor), que se une a ramos del nervio maxilar V2 en la fosa pterigopalatina. ¹⁷

La irrigación sanguínea de las cavidades nasales está dada por: Las ramas terminales de las arterias maxilar y facial, que se origina desde la arteria carótida externa y las ramas etmoidales de la arteria oftálmica que se origina en la arteria carótida interna. ¹⁷ Figura 7

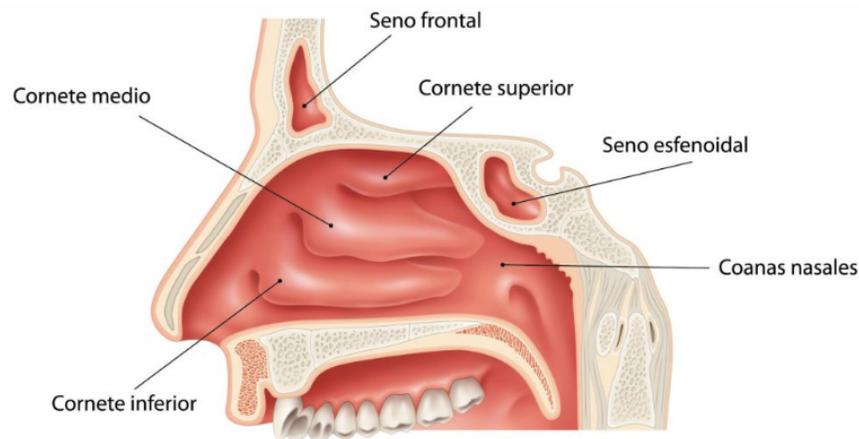


Figura 7 Anatomía de nariz. ¹⁸

2.2 Anatomía de labio

La hendidura bucal es una abertura existente entre los labios, que conecta el vestíbulo oral con el exterior, puede abrirse y cerrarse, y cambiar de forma por los movimientos de los músculos de la expresión facial asociados con los labios y las regiones circundantes y por movimientos de la mandíbula. ¹⁷

Los labios están formados completamente por tejidos blandos, están tapizados internamente por mucosa oral y cubiertos externamente por piel, hay una zona de transición desde la piel más gruesa que cubre la cara hasta la piel más fina que rodea el borde de los labios y continúa como mucosa oral en la superficie labial interna. ¹⁷

Los vasos sanguíneos están más cerca de la superficie en las zonas donde la piel es fina, y por este motivo los labios tienen un borde rojo que cubre sus márgenes. ¹⁷

El labio superior tiene un surco vertical poco profundo sobre su superficie externa (el filtrum) rodeado por dos elevaciones cutáneas; el filtrum y las elevaciones cutáneas se forman embriológicamente por la fusión de los rodetes nasales mediales. ¹⁷

Sobre la superficie interna de ambos labios, un pliegue de mucosa (el frenillo de los labios superior e inferior) conecta el labio con la encía adyacente. ¹⁷

Los labios están rodeados por el músculo orbicular de la boca, tejidos neurovasculares y glándulas labiales. ¹⁷

Las pequeñas glándulas labiales con forma de guisante están entre el tejido muscular y la mucosa oral, y se abren en el vestíbulo oral. ¹⁷

Varios músculos de la expresión facial controlan la forma y el tamaño de la hendidura bucal; el más importante de éstos es el músculo orbicular de la boca, que rodea el orificio y actúa como un esfínter, algunos músculos de la expresión facial se unen con el orbicular de la boca u otros tejidos de los labios y abren o ajustan el contorno de la hendidura bucal, estos incluyen el buccinador, el elevador propio del labio superior; cigomático mayor y menor, el elevador del ángulo de la boca, el depresor del labio inferior, el depresor del ángulo de la boca y el músculo cutáneo del cuello. ¹⁷

2.3 Anatomía de paladar duro

El paladar duro separa la cavidad oral de las cavidades nasales, consiste en una lámina ósea cubierta de mucosa por arriba y por abajo, por encima, está cubierto por mucosa respiratoria, formando el suelo de las cavidades nasales y por abajo, está cubierta por una capa fuertemente unida de mucosa oral, formando gran parte del techo de la cavidad oral. ¹⁷

Las apófisis palatinas de los maxilares forman las tres cuartas partes anteriores del paladar duro. Las láminas horizontales de los huesos palatinos forman el cuarto posterior. ¹⁷

En la cavidad oral, el arco alveolar superior rodea el paladar duro anterior, lateralmente y posteriormente, el paladar duro se continúa con el paladar blando. ¹⁷

La mucosa del paladar duro en la cavidad oral posee numerosos pliegues palatinos transversos y una rugosidad longitudinal media, que termina anteriormente en una elevación ovalada pequeña (papila incisiva), está se

encuentra sobre la fosa incisiva que se forma entre las láminas horizontales del maxilar, inmediatamente detrás de los incisivos. ¹⁷

El canal incisivo se encuentra en la línea media anterior y transmite las siguientes ramas: Nervios nasopalatino y palatino mayor que se ramifican desde el nervio maxilar, proporcionando sensación general al paladar y arterias esfenopalatina y palatina mayor ramificadas desde la arteria maxilar originada a partir de la fosa infratemporal. ¹⁹ Figura 8

2.4 Anatomía de paladar blando

El paladar blando continúa posteriormente desde el paladar duro y actúa como una válvula que puede estar deprimida para ayudar a cerrar el istmo de las fauces y elevada para separar la nasofaringe de la orofaringe. ¹⁷

El paladar blando está formado y se mueve mediante los músculos palatogloso, palatofaríngeo, elevadores del velo del paladar y tensor del velo del paladar; cubierto por mucosa que se continúa hasta cubrir la faringe y las cavidades oral y nasales. ¹⁷

La pequeña protección muscular con forma de lágrima que cuelga del margen libre posterior del paladar blando es la úvula; esta permite que el paladar blando se adose firmemente a la pared posterior de la faringe para ayudar a cerrar la nasofaringe durante la deglución. ¹⁷

El aporte vascular se deriva a ambos lados desde la arteria palatina menor (arteria maxilar) y desde arterias de menor calibre, incluso la arteria palatina ascendente de la arteria facial y la rama palatina de la arteria faríngea ascendente.

El paladar blando recibe inervación sensorial general por medio de los nervios palatinos menores.¹⁹ Figura 8

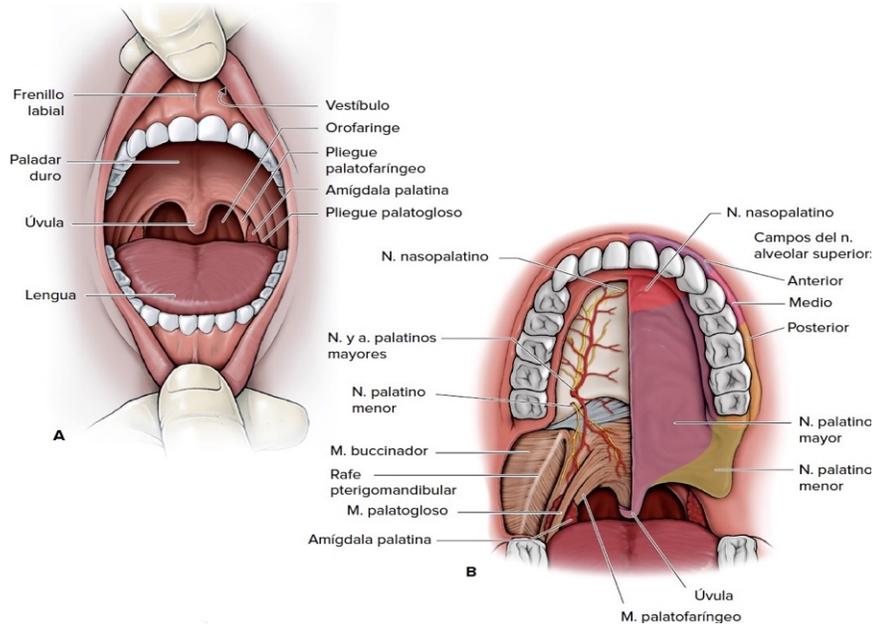


Figura 8 Anatomía de paladar duro y blando.¹⁹

3. ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DE LOS PROCESOS MAXILARES

El labio y paladar hendido se produce entre la sexta y décima semana del desarrollo embrionario, por una alteración en la fusión de las estructuras que darán origen a los tejidos blandos y a los componentes óseos que originarán el labio, el reborde alveolar y los paladares duro y blando.²⁰ Por esta razón, el paladar no se cierra completamente; al dejar una fisura puede afectar al lado derecho, izquierdo o ambos (bilateral), y puede extenderse desde el paladar duro hasta el paladar blando, e incluso extenderse dentro de la cavidad nasal.²¹

La falta de fusión entre el proceso frontonasal y los procesos maxilares, es lo que origina la fisura labial. La migración de mesoderma a esta zona de fusión es un evento indispensable y la falla de esta es la determinante en el origen de la fisura.²¹

En la doceava semana de gestación, la fusión completa del paladar termina en la úvula. La falla parcial o total de este proceso por cualquier etiología origina el paladar hendido.³

En el paladar hendido, las fibras musculares presentan una orientación anómala posteroanterior insertándose en las apófisis palatinas del maxilar, además de no estar transversalmente unidas en la línea media, están también muy anteriorizadas, ya que en las fisuras de paladar no existe o está retraída la aponeurosis que continúa el plano muscular hacia delante creando un espacio entre dichas fibras y el paladar duro.²²

3.1 Etiología de labio y paladar hendido

En el 25% de los pacientes se conoce la etiología del labio y paladar hendido, mientras que en el 75% restante la etiología es multifactoria. ³

Los factores que puede estar asociados a estas malformaciones congénitas se divide en dos grupos: Genéticos y Ambientales. ¹

Genéticos: herencia monogenética, autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X, dominante ligada a X, y dominante ligada a Y, herencia polifónica o multifactorial, es el resultado de interacciones complejas entre un número variable de genes “menores”, que actúan por acción aditiva y aberraciones cromosómicas. ²⁰

Ambientales o teratógenos: Entre ellos destacan el tabaquismo, alcoholismo, exposición a pesticidas, uso de anticonvulsivantes y deficiencias nutricionales maternas, especialmente vitamina B6 y ácido fólico. También influye significativamente la edad de la madre, encontrándose un aumento de la prevalencia después de los 35 años. ²⁰

3.2 Epidemiología de labio y paladar hendido

La incidencia general del labio y paladar hendido es de uno por cada 800 a 1000 nacidos vivos, teniendo mayor prevalencia de labio hendido en el sexo masculino y mayor prevalencia de paladar hendido en el sexo femenino. ¹

La prevalencia de labio hendido en el 80% de los casos es unilateral, 20% bilateral, el 70% lado izquierdo, y en el 70% de los casos de labio hendido unilateral está asociado con el paladar hendido, así como el 85% de los casos con labio hendido bilateral se asocia con paladar hendido. ³

La prevalencia del paladar hendido, es por lo general la hendidura completa, la presentación submucosa es de 5 a 10 %, en el 68 % de los casos se asocia con labio hendido unilateral y en el 86% de los casos con labio hendido bilateral, es más común en las hendiduras amplias del labio. ³

La incidencia de labio y paladar hendido por grupos raciales son:

- Caucásicos: 1 por cada 1000 nacidos vivos.
- Negros: 1 por cada 2400 nacidos vivos.
- Japoneses: 1 por cada 500 nacidos vivos. ³

3.3 Clasificación de labio y paladar hendido

La clasificación más conocida y utilizada es la de Kernahan y Stark (1958), que utiliza bases embriológicas para describir el diagnóstico de la hendidura. ³ Figura 9

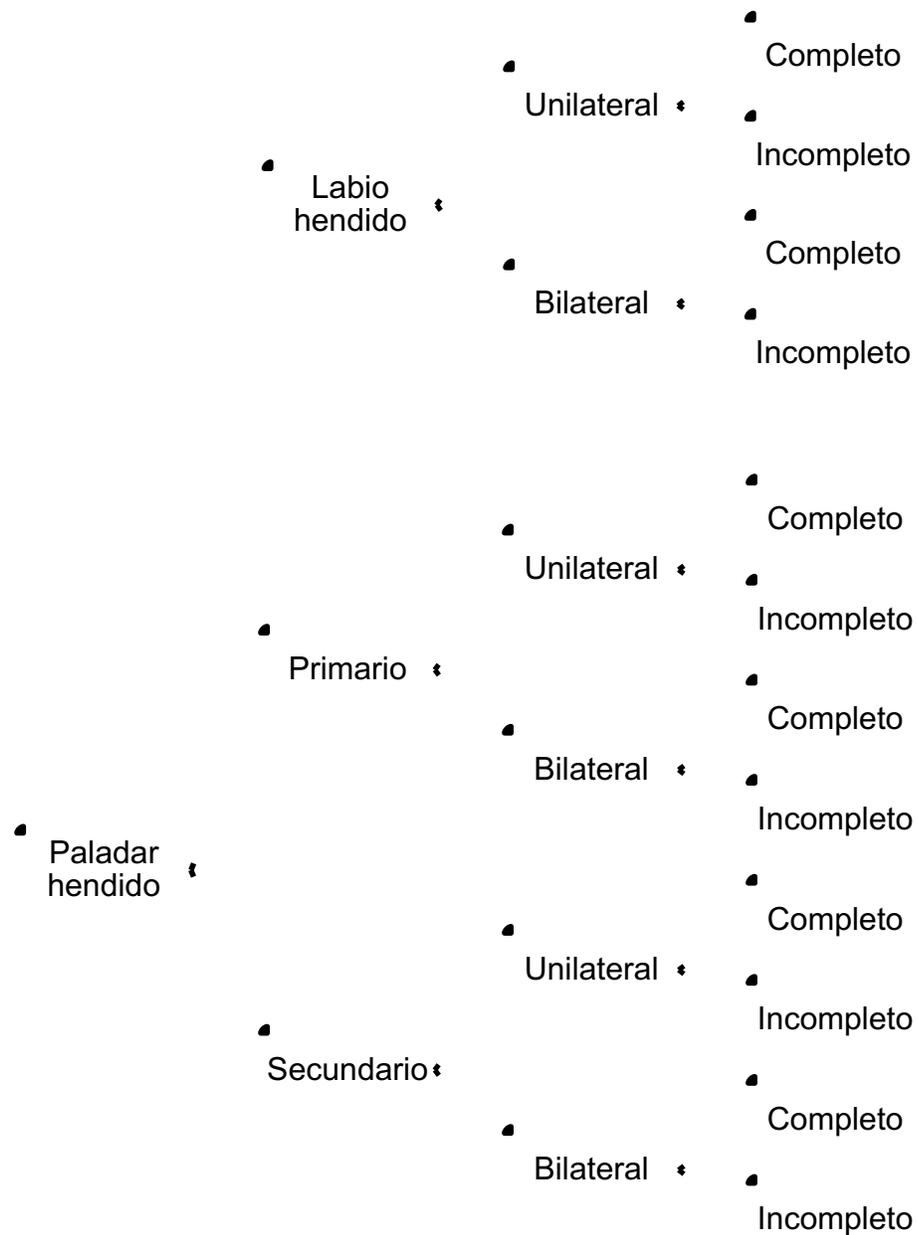


Figura 9 Clasificación de labio y paladar hendido. ³

El paladar hendido submucoso es una hendidura incompleta del paladar secundario, frecuentemente inadvertido y de diagnóstico tardío, caracterizado por la insuficiencia velofaríngea, escotadura ósea en el borde posterior del paladar y úvula bífida.³

Las fisuras labio-alveolo-palatinas pueden involucrar 4 estructuras: el labio, el proceso alveolar, paladar duro y blando y pueden ser unilaterales o bilaterales completas o incompletas.¹

El labio hendido se divide por grados según la alteración.¹

El grado 1, es la alteración que solo presenta una pequeña muestra en el labio superior y el grado 2, la fisura labial se encuentra excluida con limitada alteración en el maxilar, pero afectando la oclusión dental y con deformidad en ala nasal.¹ Figura 10

El grado 3 presenta gran deformidad de cavidad oral: labio hendido completo y bilateral.¹ Figura 11



Figura 10 Labio hendido grado 2.³



Figura 11 Labio hendido grado 3.³

La fisura palatina igualmente se divide en grados:

Grado 1: Leve, cuando la distancia de la fisura es de 0 a 5 mm. $A < B$
Figura 12³

Grado 2: Moderado, cuando la distancia de la fisura es de 5 a 15 mm. $A = B$
Figura 12³

Grado 3: Severo, cuando la distancia de la fisura es mayor de 15 mm. $A > B$
Figura 12³

Grado 4: Fisura del paladar blando, con incidencia del 20% esta alteración también presenta úvula bífida ocasionalmente, afectando la succión y deglución.¹

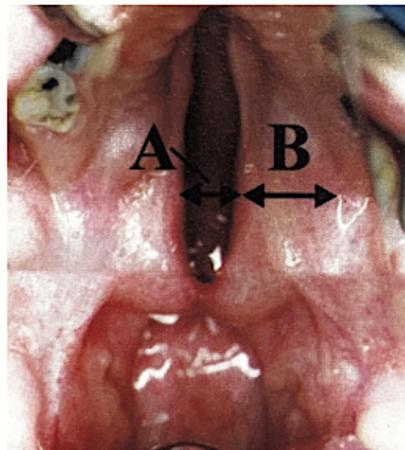


Figura 12 Fisura palatina.³

Las complicaciones más comunes inmediatamente después del nacimiento es la alimentación, debido a una mala succión por lo cual el paciente pediátrico puede llegar a una desnutrición, también es muy recurrente que los pacientes puedan sufrir broncoaspiración, por la comunicación de cavidad oral con cavidad nasal.¹

Así como la deficiencia en el lenguaje es debido a una mala implantación de los músculos del paladar, por lo cual también se alterará el sentido de audición. ¹

La malposición dental y problemas emocionales también son algunas de las complicaciones en pacientes pediátricos con labio paladar hendido, empezando con los padres al sentir emociones de culpabilidad o rechazo y de igual manera sucede con el paciente al ingresar a la escuela y estar condicionado en la aceptación. ¹

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LABIO Y PALADAR HENDIDO

A continuación, se describirá el tratamiento quirúrgico comúnmente aceptado en los diferentes centros de atención al paciente con labio y paladar hendido, cabe destacar que cada paciente debe ser individualizado, por lo tanto, los lineamientos generales pueden modificarse de acuerdo con la edad, estado nutricional, disponibilidad de los familiares, equipo médico al alcance, y según otros factores. Por otro lado, los esquemas del manejo por los especialistas deben ser flexibles para obtener el mayor beneficio en el menor tiempo posible. ³

4.1 Gingivoperiostioplastía

La cirugía es recomendada en el primero o segundo mes de vida y consiste en crear un túnel perióstico entre los segmentos alveolares a ambos lados de la hendidura removiendo el tejido blando de su interior para inducir la formación ósea dentro de ese túnel sin necesidad de un injerto ni la morbilidad del sitio donador. No obstante, la literatura reporta la necesidad de injerto secundario hasta en 79% además de problemas como alteración del crecimiento maxilar y mordida cruzada. ²³

4.2 Queiloplastía

La cirugía del labio con fines funcionales, estéticos o reconstructivos se le conoce como queiloplastía. Las cirugías utilizadas con mayor frecuencia y con buenos resultados se describirán a continuación. ³

4.2.1 Adhesión labial

Su objetivo es unir quirúrgicamente el labio en forma temporal para reducir el tamaño de la fisura. La edad recomendada es durante la primera infancia, 1 a 3 meses previos a la queiloplastía definitiva. Está indicada en fisuras labiales con amplitud severa en labio y paladar hendido unilateral o bilateral. ³

La técnica usada es nombrada colgajos rectangulares de mucosa, consiste en la unión de la mucosa respetando los elementos necesarios para la queiloplastía definitiva. Algunos cirujanos optan por realizar este procedimiento como primera cirugía, sobre todo por los beneficios ortopédicos en el maxilar y los resultados estéticos. ³ Figura 13

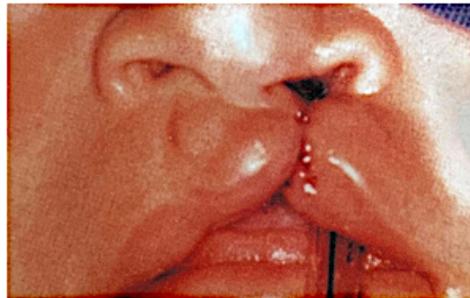


Figura 13 Adhesión labial. ³

4.2.2 Queiloplastía unilateral

Su objetivo es establecer la continuidad y posición normal de las diferentes estructuras del labio hendido y permitir su función adecuada, así como de obtener resultados estéticos satisfactorios, la edad recomendada para realizar este procedimiento es a los 3 meses. ³

Está indicada en labio hendido unilateral completo o incompleto. ³

La técnica usada es nombrada colgajos de rotación y consiste en la rotación de un colgajo del segmento medial para lograr que el arco de cupido adopte la posición horizontal, y se dé un avance del segmento lateral que cubrirá la fisura.³

Junto a la técnica antes mencionada se adiciona la técnica colgajo triangular, esta técnica basada en trazos geométricos; consiste en el avance del segmento lateral que incluye un colgajo triangular inferior para cubrir la alteración.³ Figura 14



Figura 14 Queiloplastía unilateral.³

4.2.3 Plastia nasal primaria

Su objetivo es lograr posición y apariencia normal del ala nasal y restaurar la simetría nasal, se recomienda realizar este procedimiento en la primera queiloplastía del labio y paladar hendido unilateral. Está indicada cuando el paciente pediátrico tiene deformidad nasal moderada o severa.³

La técnica usada es nombrada plastia alar, que libera la base alar y disecciona el cartílago alar, lo que permite colocarlos en la posición deseada.³ Figura 15

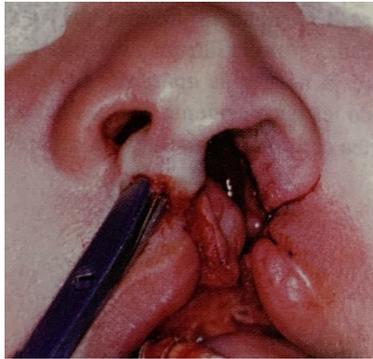


Figura 15 Plastia nasal primaria.³

4.2.4 Queiloplastía bilateral

Su objetivo es establecer la continuidad y posición normal de las diferentes estructuras del labio hendido para lograr una función adecuada y controlar la protrusión de la premaxila. La edad recomendada para realizar este procedimiento es a los 3 meses. Está indicada en pacientes con labio hendido bilateral completo o incompleto. Las técnicas usadas son colgajos de avances con surco gingivolabial y colgajos de avance sin surco gingivolabial.³

A) Colgajos de avances con surco gingivolabial.

Consiste en cerrar ambas fisuras con el avance de colgajos laterales uniéndolos al prolabio. La característica de esta técnica es la formación del surco gingivolabial que separa a la premaxila del músculo orbicular de la boca y del prolabio, permitiendo tener movilidad libre del labio superior. Es importante tener un previo manejo de la premaxila protruida.³ Figura 16

B) Colgajos de avance sin formación del surco gingivolabial.

En los casos de premaxila prominente, rotado o fisuras amplias en donde se prevé dificultad en el cierre del labio, debe conservarse la mayor cantidad de tejido para permitir que el avance de los colgajos laterales que van unidos al prolabio tengan la menor tensión posible. ³ Figura 17



Figura 16 Colgajos de avance con formación del surco gingivolabial. ³

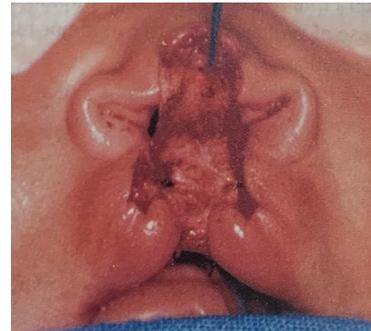


Figura 17 Colgajos de avance sin formación del surco gingivolabial. ³

4.3 Palatoplastia

Tienen el objetivo de separar la cavidad nasal de la oral y formar el esfínter velofaríngeo útil en la fonación, audición y deglución. Las cirugías utilizadas con mayor frecuencia y con buenos resultados se describirán a continuación. ³

4.3.1 Colgajo vomeriano

Su objetivo es cerrar la hendidura congénita del paladar duro con mucosa del vómer y facilitar el cierre del paladar hendido completo. ³

La edad recomendada para realizar este procedimiento es entre los 8 y 12 meses, durante la palatoplastía. Está indicada en paladar hendido secundario completo, unilateral o bilateral. La técnica usada es nombrada colgajo de mucosa del vómer unilateral que consiste en levantar un colgajo de la mucosa que cubre el hueso vómer suturándolo al mucoperiostio del paladar fisurado, lo que forma el piso nasal.³ Figura18



Figura 18 Colgajo vomeriano.³

4.3.2 Palatoplastía en LPH unilateral

Su objetivo es la separación de la cavidad oronasal y construcción funcional del esfínter velofaríngeo. La edad recomendada para realizar este procedimiento es entre los 10 a 18 meses y está indicada en paladar hendido secundario unilateral incompleto o completo.³

A) Colgajos mucoperiostícos bipediculados.

Técnica descrita por Von Langenbeck en 1861, esta técnica cierra la fisura del paladar duro en dos planos: colgajo vomeriano y colgajos mucoperiostícos; y la del paladar blando en tres: mucosa nasal, músculo y mucosa oral. Las áreas cicatrizan por migración del epitelio a partir de los bordes quirúrgicos, conservando

como pedículos sus arterias palatinas anterior y posterior. Es importante realizarla en conjunto con la faringoplastía.³ Figura 19

B) Colgajos mucoperiósticos monopediculados.

Esta técnica es descrita por Veau-Wardill-Kilner en 1928 y consiste en cerrar la fisura del paladar duro en dos planos: colgajo vomeriano y colgajos mucoperiósticos: y la del paladar blando en tres planos: mucosa nasal, músculo y mucosa oral. Los colgajos mucoperiósticos conservan como pedículo a la arteria palatina posterior, lo que permite mayor desplazamiento en los casos de fisuras con amplitud moderada o severa. ³ Figura 20



Figura 19 Colgajos mucoperiosticos bipediculados. ³

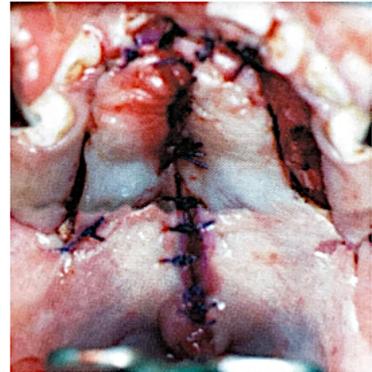


Figura 20 Colgajos mucoperiosticos monopediculados. ³

4.3.3 Palatoplastía en LPH bilateral

Es la separación de la comunicación oronasal. ³

La edad recomendada para realizar este procedimiento es de 10 a 18 meses y sus indicaciones son paladar hendido secundario bilateral completo o incompleto.

La técnica usada es nombrada colgajos mucoperiosticos monopediculados, ya antes mencionada. ³ Figura 21

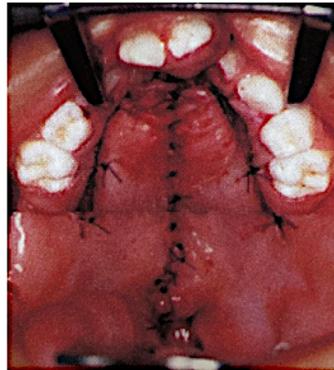


Figura 21 Palatopalastía en LPH bilateral. ³

4.3.4 Palatoplastía del paladar blando

Es la separación de la comunicación oronasal, este procedimiento es entre los 10 y 18 meses, está indicada en paladar hendido secundario incompleto, secuelas de palatoplastía, es variable en caso de secuelas, la técnica usada es nombrada doble zetaplastia inversa. ³ Figura 22



Figura 22 Palatoplastía del paladar blando. ³

Dentro de estos procedimientos se llevan a cabo los injertos óseos siendo el hueso autólogo la opción más recurrente de tejido donante para la reparación quirúrgica de defectos craneofaciales de tamaño delicado; no obstante, la reconstrucción de estos defectos a menudo está limitada por un suministro inadecuado de hueso para el autoinjerto. Los autoinjertos de la cresta ilíaca, las costillas, la tibia u otros sitios tienen un suministro limitado y pueden producir una morbilidad en el sitio del donante en el 8-10% de los pacientes. El injerto de hueso temporal se considera el más importante para la reparación de defectos craneofaciales, y en algunos estudios demuestran que los injertos de hueso intramembranoso, como los del temporal, sufren menos reabsorción que los injertos de los sitios de hueso endocondral.⁷

La reconstrucción craneofacial puede ser aún más complicada en el paciente pediátrico porque las fuentes de hueso para el autoinjerto son especialmente limitadas en los niños; antes de los dos años de edad, la duramadre de un niño tiene la capacidad significativa para la reosificación del temporal; después de los dos años de edad, pierde su propensión a inducir una reosificación significativa de los defectos óseos subyacentes.⁷

Estos procedimientos se establecen en etapas las que son:

A) Injerto óseo primario: Su objetivo principal es prevenir el colapso maxilar y las distorsiones oclusales, además de disminuir la incidencia de fístulas oronasales. Sin embargo, estudios posteriores demostraron restricción en el crecimiento del tercio medio facial, inadecuada formación ósea, mayor morbilidad y complicaciones, así como necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico.²³

B) Injerto óseo 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. Dicho procedimiento debe realizarse durante la etapa de dentición mixta, cuando la raíz del canino está formada. ²³

C) Injerto óseo terciario: El injerto óseo tardío o terciario ha mostrado menos tasas de éxito en comparación con el injerto óseo alveolar secundario, debido a una limitada integración y supervivencia del injerto. ²³

Otras alternativas terapéuticas son: el uso de matriz ósea con proteína morfogenética, matriz ósea desmineralizada con aloinjerto de hueso esponjo y distracción osteogénica. En la actualidad están en estudio nuevas terapias para las fisuras alveolares con el apoyo y los avances tecnológicos en ingeniería genética como la terapia celular. ²³

5. REGENERACIÓN TISULAR CON CÉLULAS MADRE

Una célula madre o célula troncal es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológica sino también funcionalmente. ²⁴

Uno de los retos más importantes de la medicina moderna es la posibilidad de utilizar células madre en el tratamiento de distintas enfermedades. ²⁵

La idea principal es obtener líneas celulares de distintos tipos de células madre que se puedan cultivar in vitro o in vivo, poder controlar su permanencia, su diferenciación y transplantarlas o inyectar al paciente con la finalidad de reparar o suplantar aquellas células dañadas que no desempeñan su correcta función. ²⁵

Las células madre pueden clasificarse atendiendo a su origen en células madre adultas y células madre embrionarias. Por sus características, las células madre tienen potencialidades para diversos usos en la práctica clínica. La primera es como vehículo terapéutico de genes, en el caso de enfermedades monogénicas o incluso como vehículo de terapias antitumorales o antiangiogénicas. La segunda y principal aplicación es, aprovechar su potencial de diferenciación, en la regeneración de tejidos destruidos o dañados, como terapia de reemplazo celular o medicina regenerativa. En esta área se están desarrollando trabajos de investigación donde se busca reemplazar células dañadas por otras que restituyan la función normal de los tejidos u órganos. ²⁴

Actualmente existen muchas investigaciones enfocadas a descubrir células progenitoras que sirvan como banco de células para usos terapéuticos. Se reporta el empleo de varias estrategias, las que incluyen: terapias celulares derivadas de células autólogas; terapias celulares derivadas de líneas celulares establecidas desde una variedad de célula madre que incluyen medula ósea, cordón umbilical,

de origen dental, célula madre embrionarias, así como células de tejidos y órganos de animales genéticamente modificados. Las principales aplicaciones se realizan con células madre de la médula ósea, ya que esta es un recurso celular propio, accesible y abundante para la terapia celular.²⁴

En la médula ósea existe un grupo heterogéneo de células madre adultas; además de las hematopoyéticas, están las endoteliales, mesenquimales, de la población lateral, progenitoras adultas multipotentes, ovales y también células madre muy pequeñas, similares a las embrionarias. Debido a esta composición, las células mononucleares, derivadas de la médula ósea constituyen un conjunto de diferentes células madre adultas.²⁴

5.1 Tipos de células madre

Entre los tipos de células madre se encuentran las embrionarias que pueden extraerse del embrión cuando está en fase de blastocisto. El embrión se presenta entonces como una esfera que estaría totalmente hueca de no ser por la presencia de un pequeño cúmulo de células llamadas «botón embrionario». Desde su implantación en la pared uterina, la envoltura de la esfera o trofoblasto evoluciona dando lugar a la placenta, mientras que del botón embrionario originará todos los tejidos del futuro individuo.²⁵

Estas células son pluripotentes, ya que pueden diferenciarse a progenitores hematopoyéticos, células musculares, adipocitos, células endoteliales o células pancreáticas.²⁵

Debido a esta pluripotencialidad, las células madre embrionarias parecen ser buenas candidatas para obtener distintos tipos celulares y tratar un amplio abanico de enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer, la diabetes o el infarto de

miocardio. Aun así, están sin resolver las técnicas que permiten su diferenciación hacia distintos tipos celulares; también está por controlar su gran capacidad proliferativa, pues se ha demostrado en experimentos con animales que son inductoras tumorogénicas.²⁵

Por otro lado, tampoco está claro si las células que se obtienen por diferenciación tienen el fenotipo adecuado y son capaces de funcionar fisiológicamente de forma correcta.²⁵

Hablando de las células madre procedentes de tejido adulto, en 1999 un grupo de investigadores italianos y canadienses demostraron que las células madre neuronales de organismos adultos podían diferenciarse a células del sistema hematopoyético.²⁵

Este hallazgo puso en evidencia que las señales del entorno donde se encuentran las células madre condicionan su función futura y, por ello, una célula madre adulta específica de un órgano puede cambiar su función originaria y adoptar una nueva forma y función.²⁵

Otras interesantes experiencias realizadas en este campo se llevaron a cabo en la Universidad de Montreal, donde un grupo de investigación consiguió obtener células de distintos tejidos, venoso, muscular y adiposo, a partir de células de la piel.²⁵

Aun así, parece que las células madre procedentes de tejidos adultos no tienen características tan óptimas para su cultivo y desarrollo como las de origen embrionario. Tienen menos capacidad proliferativa y además parece que sólo pueden diferenciarse en algunos tipos celulares. La ventaja es que al proceder del mismo individuo no existe la posibilidad de rechazo inmunológico.²⁵

Las células madre por clonación, que permitieron el nacimiento de la oveja Dolly pusieron de manifiesto la gran plasticidad, insospechada, de las células adultas. Mediante la técnica de clonación (la introducción del núcleo de una célula somática-adulta en un ovocito al que se le ha extraído previamente el núcleo) se demostró que la información genética del núcleo de una célula adulta podía ser artificialmente reprogramada y desdiferenciada hasta recuperar la información de una célula totipotente capaz de originar un nuevo individuo. De esta forma, se han podido obtener in vitro células madre con potencial terapéutico a partir de un número pequeño de células diferenciadas del paciente a tratar sin el problema del rechazo inmunológico que se produce en cualquier trasplante procedente de células donadas. La clonación terapéutica sería otra alternativa. Aun así, debido al prematuro envejecimiento de la oveja Dolly, la clonación se encuentra en entredicho. Probablemente, el desconocimiento de los procesos de reprogramación de los genes y de su función en el desarrollo morfológico del embrión no permiten, de momento, controlar los procesos bioquímicos y moleculares para superar y corregir las dificultades e incertidumbres que actualmente existen sobre la clonación.²⁵ Figura 23

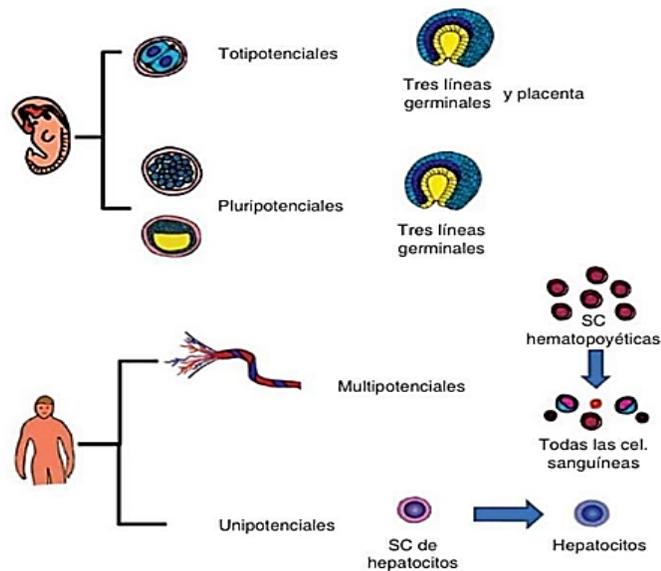


Figura 23 Las células madre se dividen en embrionarias y adultas de acuerdo a su origen dando lugar a tres líneas germinales.¹⁰

5.2 Obtención de células madre

Las células madre pueden ser obtenidas de estas cuatro fuentes diferentes:

- Médula ósea.
- Células madre periféricas.
- Sangre del cordón umbilical.
- Origen dental.

Cada método de recolección se explica a continuación.²⁶

La recolección de médula ósea se lleva a cabo en un quirófano mientras el donante está bajo anestesia general, las células de la médula se extraen de la parte trasera del hueso pélvico, el donante se encuentra acostado boca abajo, y se inserta una aguja grande a través de la piel y hacia la parte posterior del hueso de la cadera, la aguja se dirige a través del hueso hacia el centro y se extrae la médula líquida y espesa mediante la aguja.²⁶

Este procedimiento se repite varias veces hasta que se haya obtenido suficiente recolección, la cantidad que se obtiene depende del peso del donante. A menudo, se extrae alrededor de un 10% de la médula ósea del paciente, aproximadamente, esto se realiza en un periodo de una a dos horas. El cuerpo reemplazará estas células entre 4 y 6 semanas, en la mayoría de los casos se da de alta al donante pocas horas después del trasplante o a la mañana siguiente.²⁶

Se le podría indicar al donante que tome suplementos de hierro hasta que la cantidad de glóbulos rojos se restablezca, la mayoría de los donantes vuelven a su actividad habitual en 2 o 3 días. Existen pocos riesgos para el donante y las complicaciones graves ocurren en muy raras ocasiones, entre las complicaciones poco frecuentes pueden incluirse reacciones a la anestesia, infección, daño en los nervios o en los músculos, reacciones a la transfusión o lesión en el sitio en donde

se aplica la inyección. Una vez que se recolectan las células, se filtran a través de unas mallas finas, esto evita que se le administren partículas de hueso o grasa al receptor. Para un alotrasplante e isotrasplante, puede que las células se suministren al receptor al poco tiempo de haber sido recolectadas o en su defecto pueden ser congeladas. ²⁶

En la recolección de las células madre de la sangre periférica, se administra una inyección diaria de filgrastim al donante durante varios días antes de iniciar el proceso de donación, este medicamento es un factor de crecimiento que hace que la médula ósea produzca y libere muchas células madre al torrente sanguíneo, el filgrastim puede causar algunos efectos secundarios, siendo el dolor de huesos y de cabeza los más comunes, esto puede tratarse con medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Otros posibles efectos son náuseas, problemas para dormir, fiebres leves y cansancio, que desaparecen una vez que se terminan las inyecciones y se finaliza la recolección. ²⁶

Después de las inyecciones, se extrae la sangre a través un catéter, que se coloca en una de las venas de brazo con mayor calibre, la sangre entonces se cicla a través de una microcentrifugadora, las células madre son retenidas mientras que el resto de la sangre es regresada al donante, generalmente a través del mismo catéter, en algunos casos se realiza el proceso aféresis. Este procedimiento toma aproximadamente de 2 a 4 horas y se lleva a cabo como ambulatorio, a menudo se requiere repetir este proceso durante varios días hasta que se hayan recolectado suficientes células madre. ²⁶

Los posibles efectos secundarios del catéter pueden incluir problemas para la colocación en la vena, obstrucción del catéter, infección de este o del punto por donde ingresa hacia la vena, coágulos sanguíneos que forman parte de los efectos secundarios durante el proceso de la aféresis, también puede que los donantes experimenten problemas causados por los bajos niveles de calcio a raíz del

medicamento anticoagulante utilizado para evitar que la sangre se coagule en la microcentrifugadora, estos malestares incluyen mareos, hormigueo, escalofríos y calambres musculares que desaparecen una vez terminado el proceso de donación, estos síntomas pueden ser tratados mediante suplementos de calcio que se administran al donante. ²⁶

El proceso para donar células autólogas es prácticamente el mismo que con la donación alogénica. ²⁶

Mientras que la sangre del cordón umbilical, contiene principalmente células madre denominadas hematopoyéticas. Estas células, tienen la capacidad de regenerar sus principales componentes de la sangre: glóbulos rojos, blancos y plaquetas.²⁷

Además, pueden restablecer completamente la médula ósea y el sistema inmunológico cuando estos están seriamente afectados. El tejido del cordón umbilical, contiene en su interior células madre llamadas mesenquimales, en condiciones normales, las células mesenquimales son las que se encargan de renovar las células del organismo que cumplieron su ciclo de vida útil y repararan los tejidos que han sufrido una lesión. Tienen la capacidad de diferenciarse a cualquier tejido estimuladas por los factores del ambiente que las rodea y adquirir su función, característica que utiliza la medicina regenerativa para tratar afecciones de manera absolutamente biocompatible y mínimamente invasiva. ²⁷

El proceso emprende antes de comenzar el parto, asegurándose de que se dispone de todo el equipo necesario para llevar a cabo la recolección de la muestra de sangre de cordón umbilical que se menciona a continuación: ²⁸

- Bolsa plástica grande con cierre hermético para colocar la bolsa con la sangre del cordón.

- Etiquetas con código de barras para rotular las bolsas de recolección y el kit.
- 1 bolsa de recolección de sangre de cordón con capacidad para 250 ml, con 35 ml de anticoagulante CPDA. (Con 2 Clamps).
- 1 bolsa plástica pequeña con cierre hermético para colocar el tubo con la muestra de sangre de la madre.
- 1 tubo para tomar la muestra de sangre materna.
- 1 campo desechable para manipulación de la placenta ex útero.
- 1 bolsa con cierre hermético conteniendo los documentos y formularios que se utilizaran en el procedimiento y un formulario de verificación.²⁸

Teniendo todo el equipo necesario se debe preguntar a la embarazada, si ya se extrajo la muestra de sangre posterior a la semana 37. En caso negativo, se toma en ese momento, utilizando el tubo con anticoagulante que se encuentra en el kit, el cual se rotula y se coloca en una de las bolsas con cierre y se guarda en el set, al momento del nacimiento, el operador se acercara al paciente y se toma el extremo de cordón umbilical sujetado y cortado, se limpian la placenta y el cordón umbilical con una gasa embebida en agua oxigenada 10 volúmenes o alcohol en no menos de 20 mL del mismo, o en su totalidad, luego se repite la maniobra con una gasa con solución de iodopovidona al 10%, sin soltar el cordón, se coloca la compresa fenestrada y se pasa el cordón por la misma para aislarse del campo quirúrgico y mantener la asepsia,²⁸ la sangre del cordón se coloca en un recipiente estéril, se mezcla con un conservante y se congela hasta que se necesite.²⁶

La sangre que queda en la placenta y el cordón umbilical después del nacimiento de un bebé, es una oportunidad única para realizar su recolección ya que este proceso es indoloro y no invasivo para la madre o el bebé.²⁶

Las células madre mesenquimales orales, son células indiferenciadas capaces de autorrenovarse, multipotentes, de morfología blastoidea y con capacidad de diferenciación hacia células como adipocitos, condrocitos, osteocitos,

entre otras. Es por esto que representan una gran oportunidad para la medicina regenerativa como parte de un campo aún desarrollado; la ingeniería tisular.²⁹

En la cavidad oral, las células madre adultas se encuentran clasificadas en dos tipos, de acuerdo a su capacidad para generar complejo dentinopulpar o no; las dentales (aquellas que si poseen dicha capacidad) y no dentales (aquellas que no son capaces de generar complejo dentinopulpar). Entre las células madre mesenquimales dentales encontramos las células madre de la pulpa dental, las células madre de dientes deciduos exfoliados y células madre de la papila apical, que permanecen en microambientes perivasculares específicos donde mantienen sus características. Cada una de ellas posee una elevada tasa de proliferación, ambas han demostrado multipotencialidad. Mientras que las células madre mesenquimales no dentales incluyen; células madre de ligamento periodontal y células madre del tejido gingival, siendo ellas las encargadas de la regeneración del tejido después de traumas leves jugando un rol importante en la reparación periodontal. También han podido ser utilizadas para dar origen a complejos raíz-periodonto. Por otro lado, encontramos también células embrionarias entre las que se encuentran las células madre mesenquimales del folículo dental, son derivadas del tejido mesenquimático que rodea al germen dentario durante su desarrollo y antes de su erupción. Por lo mismo, una de las más importantes y atractivas fuentes de este tipo de células se encuentra tanto en terceros molares como en dientes supernumerarios retenidos.²⁹

El proceso de conservación más factible es el de criopreservación donde se realiza primero la separación de tejido pulpar de las piezas dentales para luego someter la mitad de la muestra a un tratamiento con un medio criopreservante (medio compuesto en un 10% de dimetilsulfóxido -DMSO- y en un 90% de suero fetal bovino- FBS-) a 4° C para luego pasar la noche a -80° C. Al día siguiente se colocan en nitrógeno líquido y se almacenan durante años para ser descongelados posteriormente de forma rápida a 37° C.²⁹

Son muchos los conceptos que se mezclan al decidir cuál es la mejor opción, los científicos aún no disponen de la suficiente información como para decidir cuáles son las más aptas y si unas son excluyentes de las otras; mientras tanto, siguen buscando alternativas que se adapten a las necesidades de los pacientes y que puedan consensuarse con las consideraciones éticas que se debaten en la sociedad.²⁵

5.3 Aplicación de células madre en pacientes pediátricos con labio y paladar hendido

La preparación de las células madre para su utilización en pacientes pediátricos con labio y paladar hendido, es de suma importancia ya que se destaca la excelencia de los medios de cultivo o de una nutrición adecuada para ellas; otro factor de importancia en la ingeniería tisular es un andamio que sirva como una matriz extracelular temporal para que exista una óptima función, nutrición, adhesión, proliferación y señalización celular. Esto se consigue sembrando células en este material poroso para así, permitir el crecimiento de las células en el material, que predominará desarrollándose como un tejido normal y funcional.³⁰

Generalmente, se utilizan andamiajes compuestos por polímeros de nido a su capacidad biológica, química y mecánica.³⁰

La conservación de células madre se da por medio de la criopreservación, proceso en el cual las células o el tejido completo son preservados por medio de la congelación a temperaturas bajo cero, como 77° K o 196° C (Punto de ebullición del nitrógeno). A estas bajas temperaturas cualquier actividad biológica incluyendo las reacciones bioquímicas que dejaría la célula muerta, son efectivamente detenidas.

³¹ La pulpa dental representa una fuente accesible de células madre que pueden

ser criopreservadas por periodos largos y usadas para crear un criobanco de regeneración de tejido adulto.²⁹

Si las células madre pueden ser cultivadas en un andamio y trasplantadas a un defecto para regenerar el tejido perdido, esto puede aliviar muchas de las complicaciones asociadas con las técnicas tradicionales.³²

El uso de células madre en el tratamiento quirúrgico de labio y paladar hendido, ha demostrado que en combinación con biomateriales mejoran el volumen de masa ósea y conservan la longitud y formación de hueso nuevo, lo que conduce a un proceso de cicatrización más eficiente y a un mejor pronóstico para la corrección de la alteración.³²

En la ingeniería de tejidos, las matrices artificiales han servido como soporte temporal que cumple la función de matriz extracelular y ayuda a la adhesión y migración celular para la formación del tejido óseo. En la estrategia de crear nuevo hueso hay tres elementos críticos: 1) factores de crecimiento para la osteoinducción; 2) células para la osteogénesis y 3) matrices para la osteoconducción. Este conjunto de elementos contribuye a la secreción de sustancias químicas, factores de crecimiento derivado de plaquetas, transformante - B, endotelial e insulinoide que participan en la proliferación, formación de matriz, síntesis de colágeno, en la producción de osteoide y otros procesos que aceleran la regeneración del tejido. Las matrices más comúnmente usadas son la hidroxapatita/fosfato tricálcico, que sean absorbibles como el colágeno, el ácido hialurónico, el quitosan, los polímeros polilácticos, entre otros, que poseen tipos de degradación comparables con la formación de nuevo hueso.³²

Estas son colocadas en el proceso quirúrgico elegido tomando en cuenta la edad adecuada para su realización, pueden ser colocadas por medio de inyección o con andamiajes como lo mencionamos anteriormente para su adaptación dentro

de los defectos craneofaciales para coadyuvar procesos traumáticos durante el proceso quirúrgico de labio y paladar hendido.³²

El primer estudio en aplicar células madre como parte de la cirugía primaria fue realizado por el Doctor Botero en Colombia en el Hospital de San José, llevándose a cabo en una paciente de sexo femenino, la cual tuvo un diagnóstico prenatal con labio y paladar hendido, seguidamente después del parto, se recogió una muestra de la sangre del cordón umbilical del bebé para aislar las células madre, que se procesaron y se criogenizaron para su uso posterior. Durante los primeros meses, el bebé se sometió a un procedimiento de conformación nasoalveolar, no quirúrgico para alinear los tejidos blandos del maxilar. A los cinco meses del nacimiento, las células madre se descongelaron para usarlas como parte de la cirugía gingivoperiostoplastía. Las células madre se colocaron en un bolsillo de tejido blando que cubría la brecha en el maxilar, una pequeña pieza de biomaterial absorbible (Gelfoam) se utilizó como andamio para guiar el crecimiento de hueso nuevo a través del paladar hendido. Este procedimiento se realizó al mismo tiempo que la cirugía queiloplastía para corregir el labio hendido.³³

El seguimiento confirmó la formación de hueso nuevo para cerrar el paladar hendido, proporcionando una buena posición y apoyo para la erupción normal de los dientes. Las exploraciones de imágenes cuando el paciente tenía cinco años mostraron un buen grosor del hueso maxilar en el área donde había estado la hendidura. Una ventaja potencial importante del procedimiento con las células madre es evitar la necesidad de una posterior cirugía de injerto óseo.³³

El Dr. Botero indica que su paciente necesitará un seguimiento adicional para garantizar el grosor adecuado del hueso maxilar y enfatizar la necesidad de estudios adicionales que evalúen su técnica con células madre de cordón umbilical para una escala mayor de pacientes.³³

En esta misma línea siguen avanzando varios estudios, según informa *The daily Mail*, basándose en las publicaciones de *The Journal of Craniofacial Surgery*, en el cual se realizó un estudio de igual manera en el Hospital de San José Bogotá, Colombia, en nueve niños a los cuales se les inyectaron células madre de sangre de cordón umbilical y de placenta en el hueso y tejidos blandos durante el procedimiento primario llamado rinoqueiloplastia, las operaciones dieron buenos resultados en los intentos por hacer crecer un hueso nuevo desde cero y así reparar las hendiduras. ³⁴

La Dra. Luz Mabel Ávila Portillo, Asesora Científica de Cryo-Cell de México, uno de los diez bancos de células madre más importantes del mundo, afirmó que se disminuye la inflamación y tejido fibrótico, al tiempo de aumentar la densidad ósea, evitando un injerto óseo secundario, la especialista refirió que en Barranquilla, Colombia, una paciente fue diagnosticada con una ecografía prenatal en la cual se reporta el caso de paladar hendido izquierdo, por lo que fue posible recolectar y criopreservar la sangre de cordón umbilical al momento del nacimiento de la paciente. Al cumplir cinco meses de edad, se le aplicó a la bebé el 90% de las células de la sangre de cordón umbilical en la cavidad gingivoperiostal y le practicaron una queiloplastía para terminar con una inyección intradérmica del 10% restante en la herida alveolar y del labio. Se le realizó un seguimiento postoperatorio con evaluación radiográfica y clínica a los 18 meses y, finalmente, a los cinco años de la intervención se le realizó una tomografía que comprobó la formación del hueso alveolar y un desarrollo favorable. ³⁵

En conclusión, se redujo la inflamación y fibrosis, se logró mayor funcionalidad ósea, mayor regeneración de tejido, se logró una reconstrucción más funcional, se evitó una segunda cirugía y hubo cero rechazo, debido a que se trataba de sus propias células. ³⁵

Mientras tanto en Hospital Sirio-Libanés de Sao Pablo, Brasil, junto con el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, entre el año 2013 y 2016, se trataron a cinco niños con labio y paladar hendido, aproximadamente antes de cumplir su primer año de vida, esta técnica se realizó con células madre mesenquimales extraídas de la pulpa de sus dientes y biomaterial de colágeno e hidroxiapatita, junto con la colocación de un tratamiento de ortodoncia. En el 89% de los casos se confirmó el cierre definitivo del defecto óseo a los seis meses de haberse iniciado el tratamiento.³⁶

Si bien estas investigaciones están en fase de experimentación y en algunos países como en México aún no existen reportes basados en esta técnica, todos los avances que se han venido logrando en estos últimos años apuntan a un futuro muy esperanzador en la búsqueda de terapias con células madre que ayuden a la reparación del labio y paladar hendido.

Existen muchas investigaciones enfocadas a células madre para usos terapéuticos, habiéndose evaluado varias estrategias, las que incluyen terapias celulares derivadas de células autólogas, y terapias celulares derivadas de líneas celulares establecidas desde una variedad de células madre que incluyen médula ósea, cordón umbilical, células madre embrionarias, así como células de origen dental.

Actualmente la principal aplicación de las células madre es con la médula ósea, la cual es un recurso celular propio, accesible y abundante para la terapia celular de células madre autólogas. Sin embargo, se encuentran en poca cantidad en el tejido humano, la frecuencia de las células madre adultas es de aproximadamente 1/106 células nucleadas en la medula ósea y de 1/104 en el cordón umbilical, y el número va disminuyendo significativamente con la edad, así como el cultivo de las células madre de medula ósea soportan de 6 a 10 pases y las de cordón umbilical pueden soportar hasta 40 pases, también cabe destacar que

las células madre de cordón umbilical, son fáciles de recolectar, no causan ningún daño para el paciente, son autólogas y podrían ser muy útiles en el protocolo de los autores.⁸

Es importante mencionar que para obtener un resultado efectivo con la aplicación de células madre en la reparación de hendiduras de labio y paladar, se necesita realizar un buen protocolo para la planificación quirúrgica, abordando la alteración desde el nacimiento y así minimizar el número de cirugías a las que se verá expuesto el paciente, por eso es recomendable realizar ultrasonidos que diagnosticarán esta alteración en el periodo prenatal, ayudando a los padres a conocer las opciones quirúrgicas y las nuevas aplicaciones con células madre.

CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se vió la importancia que tienen las células madre en los procedimientos quirúrgicos de labio y paladar hendido, para lograr la rehabilitación del paciente.

Con la aplicación de las células madre se logra un éxito notable obteniendo una excelente recuperación y regeneración de los tejidos, con mejores resultados que en los procedimientos habituales de injertos óseos.

Es de suma importancia que el odontólogo de práctica general esté informado e identifique esta patología, así como sus características, su tratamiento y sobre todo los nuevos avances médicos y odontológicos para orientar en un futuro a los posibles casos que se le presenten de labio y paladar hendido.

Teniendo en cuenta que es necesaria la colaboración multidisciplinaria de profesionales de la salud, que se mantendrán al tanto del avance del paciente y se apoyarán para lograr un resultado exitoso y un paciente con una buena calidad de vida.

Si bien estas investigaciones están en fase de experimentación, todos los avances que se han venido logrando en estos últimos años apuntan a un futuro muy esperanzador en la búsqueda de terapias con células madre que ayuden a la reparación del labio y paladar hendido.

Se debe insistir en la importancia de crear conciencia social sobre los beneficios de preservar células madre, si es posible desde el nacimiento o edades tempranas. Apuntando al objetivo de conseguir que estas células actúen como reparadoras de tejidos dañados por malformaciones congénitas o regeneradoras de funciones perdidas por futuras enfermedades durante la vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lombardo-Aburto, E. La intervención del pediatra en el niño con labio y paladar hendido. Acta pediátrica de México. (Internet) 2017 (Consultado 14 diciembre 2019); 38(4): 267-273. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.18233/apm38no4pp267-2731435>
- 2.- Corbo Rodríguez María Teresa, Marimón Torres María E. Labio y paladar fisurados: Aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr. (Internet) 2001 (Consultado 7 marzo 2020); 17(4): 379-385. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0864-21252001000400011&lng=es.
- 3.- Isaac Rozen Fuller. Labio y paladar hendido. Conceptos básicos. Segunda edición. México. AR Kaktus, Sistema Gráfico, S.A. de C.V.; 2005. p. 18-61. Consultado 13/02/2020.
- 4.- Dr. Ignacio Trigos Micoló. Fernando Ortiz Monasterio. Medigraphic. (Internet) 2012 (Consultado 4 febrero 2020); 22(3): 161 – 165. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2012/cp123h.pdf>
- 5.- Dr. Ignacio Trigos Micoló. Resumen histórico de la atención de labio y paladar hendidos en México. Cirugía Plástica. (Internet) 2012 (Consultado 15 enero 2020); 22(2): 104 – 116. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2012/cp122h.pdf>
- 6.- Boletín UNAM-DGCS-067 Ciudad Universitaria. (Internet) 27 enero 2006 (Consultado 6 febrero 2020). Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2006/2006_067.html

- 7.-Kristofer E. Chenard,1 Chad M. Teven, Tong-Chuan He, and Russell R. Reid. Bone Morphogenetic Proteins in Craniofacial Surgery: Current Techniques, Clinical Experiences, and the Future of Personalized Stem Cell Therapy. Journal of Biomedicine and Biotechnology. (Internet) 2012 (Consultado 14 enero 2020); 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226941>
- 8.- Quesada Leyva Lidyce, León Ramentol Cira Cecilia, Fernández Torres Sandra, Nicolau Pestana Elizabeth. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. MEDISAN (Internet) 2017 (Consultado 13 febrero 2020); 2(5): 574-581. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000500009&Ing=es.
- 9.- García Herrera Arístides Lázaro, Moliner Cartaya Miriam, García Moliner Arístides Lázaro. Alexis Carrel: Los aportes de un gran cirujano. Rev.Med.Electrón. (Internet) 2016 (Consultado 5 marzo 2020); 38(5): 757-764. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000500014&Ing=es.
- 10.- Mata-Miranda Maribel, Vázquez-Zapién Gustavo J, Sánchez-Monroy Virginia. Generalidades y aplicaciones de las células madre. Perinatol. Reprod. Hum. (Internet) 2013 (Consultado 17 febrero 2020); 27(3): 194-199. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372013000300009&Ing=es.
- 11.- Silva-Escobedo Jesús Gabriel, González-Ruiz Margarita Nora, Orihuela-Servín Rodolfo Mario, Bahena-Carrera Lucio. Detección de células madre mesenquimales de origen urinario mediante espectroscopia de impedancia. Rev. sanid. mil. (Internet). 2018 (Consultado 15 diciembre 2019); 72(2): 77-83.

Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000200077&lng=es.

12.- Langman, Sadler. Embriología Médica, 12° Edición, Barcelona. Ed Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 3-112. (Consultado 30 enero 2020)

13.- Oscar Inzunza H, Hermes Bravo C. Embriología. (Internet). Pontificia Universidad Católica de Chile Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. 2010. (Consultado 22 marzo 2020). Disponible en: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/Anatomia/adh/pdf/embrio2010.pdf>

14.- Guralnick W, Berg L: GELFOAM in oral surgery. a report of 250 cases 1948. (Internet) Jul;1. (Consultado 3 marzo 2020) Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=573>

15.- Infante Contreras Clementina. Fundamentos para la evaluación del crecimiento, desarrollo y función craneofacial. (Internet). Universidad Nacional de Colombia. 2009 (Consultado 2 marzo 2020). Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/634/>

16.- María de la Calle Fernández Miranda. Embarazo semana 13: Órganos del bebé casi formados. (Internet) La Paz (Madrid). (Consultado 2 marzo 2020) Disponible en: <https://www.natalben.com/embarazo-semana-13>

17.- Richard L. Drake, Adam M.W. Mitchell and A. Wayne Vogl, Gray. Anatomía para estudiantes. 3ª Ed. Elsevier; 2015. p. 1105-1106, 1113. (Consultado 30 enero 2020).

18.- Acces medicina. ¿Qué son y para que sirven las fosas nasales? (Internet) (Consultado 30 enero 2020) Disponible en: [http://sistemarespiratorio.xyz/fosas nasales/](http://sistemarespiratorio.xyz/fosas_nasales/)

19.- David Morton, Kurt Albertine, Bo foreman. Cavidad Oral. En; Un panorama general. Anatomía macroscópica. 1ª edición, McGraw-Hil. 2018. Capítulo 24 (Consultado 30 enero 2020).

20.- Matthews Zúñiga Francisca, Gatica Jorge, Cartes-Velásquez Ricardo. Técnicas de injerto óseo alveolar en fisura labio alveolo palatina. Revisión de la literatura. Rev.Med.Electrón. (Internet) 2015 (Consultado 20 febrero 2020); 37(5): 488-501. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000500008&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000500008&lng=es)

21.- Antonelli, P. Otologic and audiology outcomes with the Furlow and Von Laangenbeck with intravellar veloplasty palatoplasties in unilateral cleft lip and palate. Cle Pal-Cran. (Internet) 2011 (Consultado 7 marzo 2020); 48: 412-418. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20536371>

22.- León Pérez J.A., Sesman Bernal A.L.. En paladar hendido, ¿es indispensable seccionar la úvula por la mitad?: Implicaciones anatómicas y fisiológicas para una uvuloplastia diferente. Cir. plást. iberolatinoam. (Internet). 2010 (Consultado 5 marzo 2020); 36(3): 259-263. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922010000300009&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922010000300009&lng=es)

23.- Dr. André Víctor Baldin, Dra. Araceli Pérez González, Dr. José E Telich Tarriba, Dr. Gerardo Chávez Pérez, Dra. Erika de la Concha Blankenagel, Dr. Heriberto Garza de la Llave. Injerto óseo alveolar y su importancia en los

pacientes con labio y paladar hendido. Cirugía Plástica. (Internet) 2017 (Consultado 5 marzo 2020) Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2017/cp171g.pdf>

24.- Cruz Cruz EM. Células madre y terapia celular. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta (Internet) 2015 (Consultado 16 enero 2020); 1-2. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/83>.

25.- Sandra Torrades. La investigación con células madre. OFFARM. (Internet) 2003. (Consultado 26 enero 2020); 22(3): 90-94. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13044455>

26.- American Cancer Society. Trasplante de células madre para tratar el cáncer. (Internet) (Consultado 1 marzo 2020). Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/proceso.html>

27.- Matercell. Banco de células madre. (Internet) Ciudad Autónoma de Bs As. (Consultado 1 marzo 2020) Disponible en: <https://www.matercell.com/servicios>

28.- Sigler Alicia. Protocolo para la planificación quirúrgica en las clínicas de labio y paladar hendidos en la zona noroeste de la República Mexicana. Cir. plást. iberolatinoam. (Internet) 2017 (Consultado 1 marzo 2020); 43(3): 313-325. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922017000400313&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922017000400013>.

29.- Cea-Sanhueza M., Sánchez-Sanhueza G. Células madre mesenquimales orales: estado del arte en Odontología. Av Odontoestomatol (Internet) 2016 (Consultado 6 marzo 2020); 32(2): 97-105. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000200004&lng=es.

30.- Sanguino D, Carrion J. Regeneración de tejidos orales mediante células madre. Gaceta dental (Internet) 2011 (Consultado 03 febrero 2020): 94-114.

Disponible en:

http://www.gacetadental.com/pdf/231_CIENCIA_Regeneracion_tejidoscelulas_madre.pdf.

31.- Sarada P, Veeba A. Cryopreservation of Teeth: Freeze them Now to Use Later. Journal of Clinical and Diagnostic Research. (Internet) 2011 (Consultado 27 enero 2020). 5(4): 899-902. Disponible en: <http://www.jcdr.net/articles/pdf/1438/59-202307.pdf>.

32.- Saraswathi K, Manohar A. Stem Cell Therapy: A Newhope for Dentist. Journal of Clinical and Diagnostic Research. (Internet) 2012 (Consultado 27 enero 2020); 6(1): 142-144. Disponible en: https://www.google.co.ve/webhp?sourceid=toolbarinstant&hl=en&ion=1&qscrl=1&rlz=1T4TSNF_enVE520VE521#hl=en&tbo=d&qscrl=1&rlz=1T4TSNF_enVE520VE521&sclient=psyab&q=Stem+Cell+Therapy:+A+Newhope+for+Dentist&oq=Stem+Cell+Therapy:+A+Newhope+for+Dentist&gs_l=serp.3...3446.3446.0.4483.1.1.0.0.0.0.302.302.3-1.1.0.les%3B..0.0...1c.1.2.serp.PvwOidnjMhs&pbx=1&bav=on.2,o r.r_gc.r_pw.r_cp.r_qf.&fp=b88d2de576a760a&biw=1366&bih=613&ion=1.

33.- The Journal of Craniofacial Surgery. Trasplante de células madre de cordón, como protocolo quirúrgico en labio leporino y paladar hendido. (Internet). Biocord banco de células madre. 3 de octubre 2012. (Consultado 2020 26 febrero 2020) Disponible en: <https://bio-cord.es/noticias/trasplante-de-celulas-madre-de-cordon-como-protocolo-quirurgico-para-reparar-labio-leporino-y-paladar-hendido/>

34.- The Journal of Craniofacial Surgery. Científicos descubren que el cordón umbilical puede usarse para reparar el labio leporino. (Internet). Entorno informativo. 11 noviembre 2019. (Consultado 26 febrero 2020). Disponible en: <https://www.entornoinformativo.com.mx/2019/11/cientificos-descubren-que-el-cordon-umbilical-puede-usarse-para-reparar-el-labio-leporino/>

35.- The Journal of Craniofacial Surgery. CORDÓN UMBILICAL PARA TRATAR LABIO Y PALADAR HENDIDO EN BEBÉS. (Internet). Cryocell stem cell banking. Empre Finanzas. 4 Julio 2019. (Consultado 26 febrero 2020) Disponible en: <http://www.emprefinanzas.com.mx/?p=33893>

36.- Secuvita. La reconstrucción del labio leporino y el paladar hendido, en el punto de mira de la investigación con células madre. (Internet). Biotech, 05 Noviembre 2018 (Consultado 26 febrero 2020) Disponible en: <http://biotechspain.com/es/articles/la-reconstruccion-del-labio-leporino-y-el-paladar-hendido-en-el-punto-de-mira-de-la-investigacion-con-celulas-madre/>