



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**FRECUENCIA DE DEFORMIDAD EN LA MORFOLOGÍA Y  
POSICIÓN MANDIBULAR EN PACIENTES CON  
SECUELAS DE LABIO Y PALADAR HENDIDO.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

HÉCTOR MANUEL CHÁVEZ MARTÍNEZ

TUTOR: Esp. RAYMUNDO RAMÍREZ LUGO

ASESOR: M.C. OCTAVIO AMANCIO CHASSÍN



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.

Doy gracias a DIOS por haberme dado la vida.

Doy gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por haberme acogido y por haberme dado una herramienta fundamental para la vida la educación; agradezco los buenos y malos momentos vividos en sus aulas, algo invaluable que no podre pagar nunca.

Te doy gracias MAMÁ por haberme traído al mundo, por creer en mí y por haberme alentado a ser lo que soy ahora, gracias por tu apoyo, por tu esfuerzo y dedicación, tus horas de cuidados y tus sacrificios, por tus consejos, por tus enseñanzas y por ser la mujer que me dio fuerzas y razones para seguir adelante, gracias mamá por ser una mujer tan importante en mi vida, gracias a ti soy alguien.

A mi hermana ALEJANDRA y a su esposo ISRAEL, por haberme acompañado y apoyado a recorrer este camino, por la ayuda que en ciertos momentos necesite de ustedes, por sentirse orgullosos de mí, por sus consejos que fueron y son muy importantes para mí y para mi vida.

A mis sobrinos EMILIO, FRIDA e ISRAEL, les agradezco, por darme momentos de risas y de tranquilidad en aquellos tiempos en el que el cansancio me debilitaba, por ser una razón muy importante en la realización de mi vida profesional, y si en algún momento eh sido duro o estricto no es por falta de amor si no al contrario ya que es tanto el cariño que tengo por ustedes, que procurare toda la vida cuidarlos, aconsejarlos cuando lo necesiten y tratare de guiarlos para que sean mejores personas de lo que fui o soy y nunca olviden que su tío GARGAMEL siempre estará para cuando lo necesiten.

A mi hermano FERNANDO, te agradezco por apoyarme y ayudarme a lo largo de mi vida, por tus regaños y consejos que me hicieron ver que debía dar un cambio a mi vida, gracias por enseñarme lo importante del esfuerzo y del estudio, ya que me enseñaste lo importante de buscar siempre algo, más me enseñaste a ser el mejor sin importar a lo que me dedicara, pero sobre todo, te agradezco por ser un modelo muy importante e influyente a seguir en mi vida, por ser como un padre para mí.

Agradezco a los profesores y profesoras Dra. Alma Laura Baires Vázquez, Dra. Mary Thelma Talley Millán, Dra. Victoria Herrera Vega, Dra. Aline Hernández, Dr. Oscar Ramírez Breniss, Dr. Afranio Serafín Salazar Rosales, Dr. Florentino Hernández Flores, Dr. Francisco Núñez Román, Dr. Jesús Rigoberto Ruvalcaba Lerma, Dr. Víctor Moreno Maldonado, Dr. Walter González-Plata Escalante, Dr. Enrique Rubín Ibarnea, Dr. Octavio Godínez Neri; ya que ustedes dejaron una gran enseñanza en mi vida no solo profesional sino también personal, gracias por compartir su experiencia, sabiduría y conocimientos, sin limitaciones de ningún tipo, con el único fin de lograr que mi formación fuera la mejor.

Agradezco a mis amigos, Sofí, Jessica, Mildred, Karina, Vero, Jonathan, Paco y Mario, por haberme brindado su amistad y su apoyo en mi formación profesional, que trasciende más allá de las aulas, siendo algo invaluable para mi, esperando que esta amistad perdure a lo largo del tiempo, además de expresarles que siempre contarán con mi amistad y mi apoyo.

Quiero agradecer de manera especial a los doctores Octavio Amancio Chassin y Raymundo Ramírez Lugo, por su apoyo, su asesoría y su valiosa ayuda, sin la cual no podría haber hecho realidad este trabajo, que marca el fin de una etapa importante para mí, y deseo que este no sea el último trabajo en el que cuente con su apoyo.

Agradezco también a Marcos García, ya que su invaluable apoyo, confianza y amistad me permitieron desarrollar mis estudios de manera completa, le agradezco todo aquello que hizo para que yo pudiera tener los conocimientos suficientes y así poder concluir mi formación profesional.

A mi amor LUCILA, gracias por estar a mi lado, ya que tu eres una parte demasiado importante en mi vida, gracias por apoyarme en todo momento y por no dejarme solo, gracias por sentirte orgullosa de mi, por ser mi soporte, por cuidarme y no dejarme caer, gracias a ti y a tu apoyo pude terminar esta parte importante de mi vida la cual te dedico. Por favor nunca olvides que TE AMO y que has sido y serás el amor de mi vida, siempre estaré a tu lado no importando lo que pase yo siempre estaré ahí para ti, y lo único que pido es que camines conmigo el trayecto de la vida, que salgamos adelante juntos, que cumplamos y compartamos nuestros triunfos y fracasos, que podamos estar uno a lado del otro toda la vida, y ten siempre presente que TE AMO.

## RESUMEN

---

Los pacientes con Labio y Paladar Hendido reparado quirúrgicamente presentan notables alteraciones de crecimiento, morfología y posición del maxilar, por lo cual se realizan cirugías (ortognática) para corregir estas deficiencias al terminar el periodo de crecimiento craneofacial, sin embargo, en estos procedimientos la mandíbula no es incluida ya que aparentemente no presenta alteraciones; debido a esta situación, se decidió llevar a cabo un estudio en el cual se tratara de encontrar si existían alteraciones cefalométricas en cuanto a posición y morfología mandibular.

El estudio se llevo a cabo en radiografías de pacientes con LP/H tratado quirúrgicamente, a las cuales se les realizaron trazados cefalométricos con la técnica de Ricketts y Jarabak para conocer la posición y morfología mandibular, los valores se compararon con radiografías de pacientes sin algún tipo de fisura, pero con alteraciones oclusales (grupo control), a las cuales se les realizaron los mismo trazados cefalométricos.

Los resultados indicaron que todos los individuos con LP/H presentaban alteraciones en la morfología y posición mandibular como: rotación posteroinferior de la mandíbula, inclinación pronunciada del plano mandibular, disminución de la Altura Facial Posterior, y una ligera (aunque no significativa) retrusión mandibular, en relación a la base del cráneo y al maxilar.

Pudimos concluir que los pacientes con LP/H presentan alteraciones cefalométricas en la posición y morfología mandibular, por lo cual debe ser tratada quirúrgicamente junto con el maxilar para corregir las alteraciones presentes y colocar el complejo maxilo-mandibular en una posición más estable en relación a la base del cráneo.

## INDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Definición	3
2.2 Antecedentes Históricos	4
2.3 Embriología	5
2.3.1 Desarrollo de la región facial	5
2.3.2 Formación del paladar	9
2.3.2.1 Paladar primario	10
2.3.2.2 Paladar secundario	11
2.4 Etiopatogenia	13
2.5 Etiología	14
2.5.1 Factores ambientales	15
2.5.1.1 Tabaquismo	15
2.5.1.2 Alcohol	16
2.5.1.3 Epilepsia	16
2.5.1.4 Benzodiacepinas	17
2.5.1.5 Corticosteroides	17
2.5.1.6 Pesticidas y solventes orgánicos	18
2.5.1.7 Factores nutricionales	19
2.5.1.7.1 Vitamina A	19



2.5.1.7.2	Ácido fólico	20
2.5.1.7.3	Vitamina B <sub>6</sub>	21
2.5.2	Factores genéticos	22
2.5.2.1	Factores de transcripción	22
2.5.2.1.1	MSX	22
2.5.2.1.2	DLX	23
2.5.2.1.3	LHX	23
2.5.2.1.4	PRRX	24
2.5.2.1.5	Gooseoid (GSC)	24
2.5.2.1.6	Factor Regulación para Interferón-6 (IRF6) OFC6	25
2.5.2.2	Factores de Crecimiento	25
2.5.2.2.1	Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) y sus receptores	26
2.5.2.2.2	Factor de Crecimiento de Transformación (TGF)	26
2.5.2.2.2.1	TGF- $\alpha$	26
2.5.2.2.2.2	TGF- $\beta$	27
2.5.2.2.3	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) y sus Receptores	28
2.5.2.3	Moléculas de Señalización	28
2.5.2.3.1	Endotelinas y sus receptores	29
2.5.2.3.2	Moléculas Jagged y receptores Notch	29
2.5.2.3.3	$\gamma$ -Ácido Aminobutírico y sus receptores	30
2.5.2.3.4	RYK	31
2.5.2.4	Locus	31
2.5.2.4.1	Locus 19q13 (OFC3)	31
2.5.2.4.2	Locus 4p21-q31 (OFC4)	31
2.5.2.4.3	Locus13q33.1-q34 (OFC9)	32

2.5.2.4.4 Locus 1q36 (MTHFR)	32
2.5.2.4.5 Locus 17q21.1 Receptor de Ácido Retinoico Alfa (RAR $\alpha$ )	32
2.5.2.4.6 Locus 2q32	33
2.5.2.4.7 LP/H ligado a cromosoma X (gen TBX22)	33
2.5.2.4.8 Gen PVRL1 (OFC7)	34
2.6 Clasificación	34
2.6.1 Clasificación de Pfeiffer.	35
2.6.2 Clasificación de Koepf-Baken.	35
2.6.3 Clasificación de V. Veau.	35
2.6.4 Clasificación de Kernahan y Stark.	36
2.6.5 Clasificación de Davis y Ritchie.	37
2.6.6 Clasificación de Olin.	38
2.7 Características de crecimiento facial	38
2.7.1 Características de crecimiento facial en pacientes no sometido a cirugía	38
2.7.2 Características de crecimiento facial en pacientes sometidos a cirugía	40
2.8 Cirugía ortognática en paciente con LP/H	42
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
4. JUSTIFICACIÓN	47
5. OBJETIVOS	48
5.1 General	48

5.2 Específicos	48
6. METODOLOGÍA	49
6.1 Material y método	49
6.2 Tipo de estudio	51
6.3 Población de estudio	51
6.4 Muestra	51
6.5 Criterios de inclusión	52
6.6 Criterios de exclusión	52
6.7 Variables de estudio	52
6.8 Variable independiente y variable dependiente	53
6.9 Análisis de la información	53
6.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos	53
7. CRONOGRAMA	54
8. DISEÑO DEL ESTUDIO	55
9. RESULTADOS	57
10. DISCUSIÓN	61
11. CONCLUSIONES	69
12. BIBLIOGRAFÍA	72

## 1. INTRODUCCIÓN

---

Dentro de las malformaciones craneofaciales más frecuentes se encuentran las hendiduras orofaciales que se han asociado generalmente a variables como desórdenes monogénicos, anomalías cromosómicas y exposición a agentes ambientales nocivos, aunque existen factores extrínsecos que influyen considerablemente en el evento se han establecido dos grupos de genes involucrados en la regulación de dichas interacciones y son los factores de transcripción y los genes implicados en vías de señalización o factores de crecimiento, de éstos últimos, el Factor de Crecimiento de Transformación y su gen TGFB3 y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) se señalan más insistentemente debido a las funciones que ejercen durante la palatogénesis y que están relacionadas con adhesión epitelial, transformación y proliferación epitelio-mesenquimal.

La falta de unión de las partes que normalmente forman el labio y el paladar, se produce en un momento temprano de la vida fetal, representa un trastorno de la fusión incompleta de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos, bien sea por ausencia de la fuerza de penetración del tejido conjuntivo, interferencia mecánica ejercida por la lengua o por diferencia de tamaños de las zonas afectadas. Las zonas bucales que con mayor frecuencia están comprometidas por las fisuras bucales son el labio superior, el reborde alveolar, el paladar duro y el paladar blando. Se pueden presentar combinadas del labio y el paladar, de forma aislada en el labio o solo en el paladar de forma bilateral o unilateral.

Se ha comprobado que las fisuras de labio son más frecuentes en los varones mientras que las fisuras aisladas del paladar son más comunes en las mujeres, el compromiso del labio fisurado es más frecuente del lado izquierdo que el derecho.

El tratamiento indicado debe ser ortodóntico y quirúrgico, después de completado el crecimiento, la osteotomía LeFort I es el procedimiento estándar para restablecer el balance facial y la oclusión dental en pacientes con LP/H sin embargo, la literatura ofrece pocos estudios clínicos que tratan de dilucidar los efectos de los diferentes protocolos de tratamiento en la morfología, crecimiento y posición mandibular, y por lo tanto, la influencia específica de la cirugía para corregir el LP/H en la mandíbula no está claro, por lo tanto el presente estudio tratara de determinar si existe alguna alteración en la posición y en la morfología de la mandíbula como consecuencia de la cirugía para corregir el LP/H.

## 2. ANTECEDENTES

---

### **2.1 DEFINICIÓN**

Las hendiduras labiopalatinas son un conjunto de anormalidades congénitas originadas por defectos en la formación de la cara, estas comprenden una gran variedad de lesiones<sup>1</sup> en ciertas zonas del macizo facial, especialmente el labio superior, la premaxila, el paladar duro, y el piso de las fosas nasales<sup>3</sup> en las que las mitades formadoras del techo de la boca, el piso de la nariz y el labio no cierran debidamente en hueso, músculo, mucosa o piel<sup>2</sup> y se manifiesta a través de síntomas característicos que afectan los mecanismos respiratorios, deglutorios, articulatorios, del lenguaje, incluso la audición y la voz.

Se trata, por lo tanto, de una malformación a nivel de las estructuras orofaringonasales que han sido afectadas entre la 4<sup>a</sup> y la 12<sup>a</sup> semanas de gestación, siendo la 6<sup>a</sup> la de mayor riesgo. El producto de esta malformación repercute notablemente no solo a nivel estético y funcional, sino también en el plano afectivo-emocional y social ya que puede verse, oírse y palpase<sup>3</sup>.

Siguiendo estas reglas generales, las fisuras labiopalatinas son aquellas que involucran el labio (FL) con o sin el paladar (LP/H) o aquellas que involucran solo el paladar (FPA). Las fisuras también se pueden dividir en 3 formas: (1) Sindrómicas; ya que forman parte de un síndrome con malformaciones múltiples asociadas y posibles discapacidades del desarrollo y/o retraso mental con un riesgo de recurrencia que va del 25% al 50%; (2) No sindrómica (sin malformaciones asociadas); con probablemente un buen resultado del desarrollo y con un menor riesgo de recurrencia; (3) como parte de una serie de malformaciones asociadas que no representan un síndrome conocido, con un resultado del desarrollo

en función de la naturaleza y gravedad de las anomalías asociadas, y un riesgo de recurrencia desconocido. Es importante poder distinguir entre fisuras orofaciales sindrómicas y no sindrómica. Esta distinción tiene una implicación importante, ya que así se puede determinar el tipo de manejo y el riesgo de incidencia familiar.

Aunque aproximadamente el 75% de los casos de LP/H y el 50% de los casos de FPA son fisuras orofaciales no sindrómicas, un estudio demostró que en aquellos individuos con LP/H existe una incidencia del 14% de que presenten una malformación asociada, y del 40% de que pacientes con FPA presenten alguna otra malformación. En comparación, otro estudio mostro una incidencia del 37% de presentar alguna malformación asociada en individuos con LP/H, un 47% de incidencia entre los pacientes con FPA y un 14% de incidencia entre individuos con FL. La severidad de la fisura también parece ser importante ya que el LP/H en su forma bilateral tiene el doble de probabilidades de estar asociada a un síndrome con malformaciones múltiples que en su forma unilateral<sup>4</sup>.

## **2.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Los datos históricos que se han encontrado dan muestra de la existencia de malformaciones maxilofaciales desde épocas muy remotas. Ya en la dinastía China Tang (640 a.C.) aparecen en libros de medicina menciones respecto de las reparaciones de labio hendido. Según Perello, los intentos por cerrar las fisuras del labio y el paladar empezaron a principios del siglo XIX; sin embargo, se pueden encontrar datos desde la época de las culturas Paracas (cultura preincaica peruana, 500 años a.C.) documentados a través de sus huacos (retratos de cerámica).

En México, en los estados de Nayarit, así también en Colima y Veracruz, se han encontrado piezas de cerámica pertenecientes a la

cultura Totonaca (período clásico entre los 200 a 400 años a.C.). En algunas de ellas se pueden observar la malformación del labio superior y algunas lesiones dérmicas de todo el cuerpo (esto hablaría de un síndrome asociado a otras patologías). En otra figura se aprecia una desnutrición importante asociada a un LP/H, pudiendo asociarse esto con los factores etiológicos de las fisuras labiopalatinas.

Otros datos encontrados fueron los de Albucasis, médico árabe (1013-1106), quien estudió las deformidades de la cara, y así también los de los investigadores Smith y Dawson, quienes hallaron una momia egipcia con fisura de paladar.

En 1764 el francés Le Monnier comunica un caso de sutura de velo de paladar con éxito.

Eustaquio llama la atención sobre la disfagia y la disfonía de las fisuras palatinas.

En 1779, Roux (París, 1819) y Von Grafe (Berlín, 1824) son también los primeros en realizar con éxito este tipo de intervenciones.

## **2.3 EMBRIOLOGÍA**

### **2.3.1 Desarrollo de la región facial**

El desarrollo de la cara y de la región mandibular es un proceso tridimensional complejo que implica la formación, el crecimiento, la fusión y el moldeado de una gran variedad de tejidos<sup>5</sup> que ocurre principalmente entre la cuarta y la octava semana<sup>6</sup>.

Este desarrollo comienza con la aparición de la placa procordal en la parte craneal del disco embrionario en el 14vo día posterior a la



fecundación. Esta placa designa el sitio de lo que en un principio será el estomodeo y posteriormente la cavidad oral<sup>4</sup>.

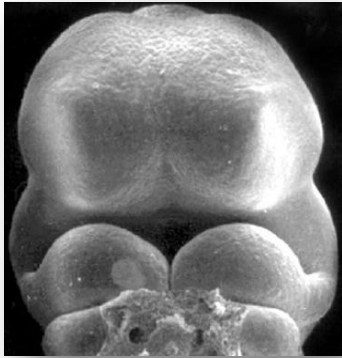
Al inicio de la formación de la cara el prosencéfalo actúa como soporte mecánico y como centro emisor de señales para el desarrollo facial primitivo, mientras el estomodeo funciona como punto morfológico de referencia.

Gran parte del mesénquima facial proviene de las células de la cresta neural de una región comprendida entre el prosencéfalo y el romboencéfalo. El maxilar contiene una población mixta de células, derivadas del prosencéfalo y del mesencéfalo, mientras que la mandíbula comprende células mesenquimatosas procedentes del mesencéfalo y el romboencéfalo<sup>5</sup>, previo a que el pliegue forme el tubo neural, las células pasan el límite ectodermo-mesodermo y migran dentro del tejido transformándose en células ectomesenquimales<sup>4</sup>.

La estructura de la cara y de la región mandibular se origina a partir de varios primordios que rodean la depresión del estomodeo o boca primitiva en el embrión humano de 4-5 semanas<sup>5</sup> (Fig. 1).

Estos primordios consisten en:

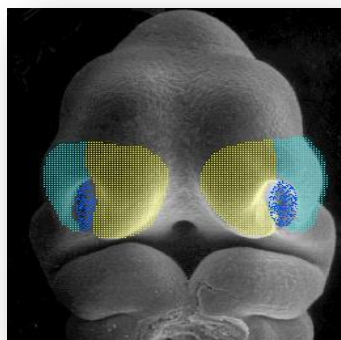
1. La prominencia frontonasal única, formada por la proliferación del mesénquima ventral al prosencéfalo, constituye el límite craneal del estomodeo, e incluye dos procesos nasomediales y dos nasolaterales, que componen el primordio olfatorio<sup>5</sup>.
2. El par de prominencias maxilares del primer arco branquial forman los límites laterales, o lados, del estomodeo.
3. El par de prominencias mandibulares del mismo arco constituyen el límite caudal del estomodeo<sup>6</sup>.



**Fig. 1** Proceso frontonasal y 1er arco branquial al centro el estomodeo (embrión de 4 semanas)<sup>20</sup>.

El proceso frontonasal es una estructura destacada en las primeras fases del desarrollo facial, y su crecimiento junto con el de los procesos maxilar y mandibular depende de las interacciones entre el ectodermo y el mesénquima.

Al final de la cuarta semana se han desarrollado espesamientos ovalados bilaterales de la superficie ectodérmica, llamados placodas nasales, a cada lado de la porción inferior de la prominencia frontonasal. El mesénquima prolifera en los márgenes de estas placodas lo que produce elevaciones en forma de herradura cuyos lados se denominan prominencias nasales mediales y laterales. Las placodas nasales se encuentran ahora en excavaciones llamadas fositas nasales (Fig. 2).



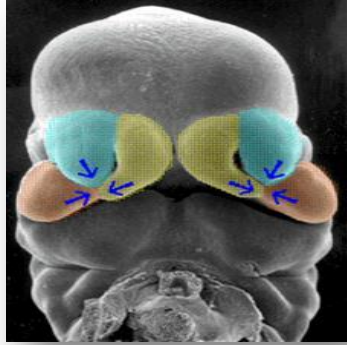
**Fig. 2** Prominencias nasales mediales (amarillo) y laterales (verde) rodeando las fositas nasales (azul)<sup>20</sup>.

Al final de la quinta semana las prominencias maxilares aumentan de volumen debido a la proliferación de mesénquima y crecen en dirección medial la una hacia la otra y hacia las prominencias nasales mediales<sup>6</sup>.

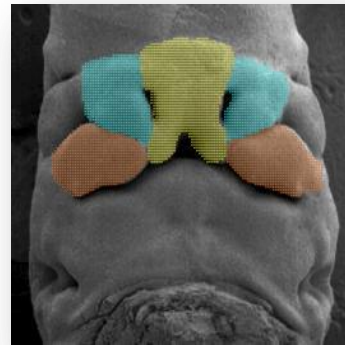
Al mismo tiempo, la prominencia frontonasal, que durante la 4ª y 5ª semana rodeaba a la región del estomodeo, es desplazada sin contribuir de manera significativa a la formación del maxilar, debido a la fusión de los procesos nasomediales<sup>5</sup>. La migración medial de las prominencias maxilares desplaza las prominencias nasales mediales hacia el plano mediano y entre sí (Fig. 3). Al final de la quinta semana cada prominencia maxilar se ha fusionado con la prominencia nasal lateral a lo largo del surco nasolagrimal. Durante la sexta y séptima semana, las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí y con las prominencias maxilares<sup>6</sup> (Fig. 4). El área de fusión de los procesos nasomedial y maxilar queda marcada por un rafe epitelial, la denominada aleta nasal. El mesénquima se introduce pronto en la aleta nasal o desaparece por apoptosis, dando lugar a la unión continua existente entre los procesos nasomedial y maxilar<sup>5</sup> la falla en la desintegración normal de esta ala nasal o su inadecuada migración a través de los límites entre las prominencias nasales mediales y las prominencias maxilares resulta en una fisura labial unilateral o bilateral, de diferentes grados de severidad. Esta fusión de la prominencia nasal media y de la prominencia maxilar no solo da continuidad al maxilar y al labio sino además separa las fosas nasales del estomodeo<sup>4</sup>. Al fusionarse las prominencias nasales mediales entre sí forman un segmento intermaxilar. Este segmento ocasiona: 1) la porción media o surco subnasal, 2) la porción premaxilar del maxilar y 3) el paladar primario.

Las porciones laterales del labio superior se forman a partir de la fusión de la proyección libre de la prominencia nasal media con la

prominencia maxilar, la mayor parte del maxilar, y el paladar secundario se forman a partir de las prominencias maxilares<sup>6</sup>.



**Fig. 3** Dirección de unión de los procesos nasales laterales (verde), mediales (amarillo) y de los procesos maxilares (naranja)<sup>20</sup>.



**Fig. 4** Fusión de las prominencias nasales laterales (verde), de las prominencias nasales mediales (amarillo) con las prominencias maxilares (naranja) en embrión de 7 semanas<sup>20</sup>.

### 2.3.2 Formación del paladar

El embrión joven posee una cavidad oronasal única, pero en los humanos, entre la sexta y la decima semana el desarrollo del paladar separa la cavidad nasal de la oral.

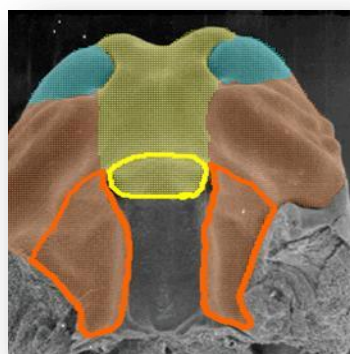
El paladar deriva de tres primordios: un proceso palatino medio impar y dos procesos palatinos laterales<sup>5</sup>. Aunque la palatogénesis se inicia hacia el final de la quinta semana, el desarrollo se completa hasta aproximadamente la duodécima semana. Su periodo crítico de desarrollo está entre el final de la sexta y el inicio de la novena semana<sup>6</sup>.

En la formación del paladar intervienen: 1) el crecimiento de los procesos palatinos, 2) su elevación, 3) su fusión y 4) la eliminación del rafe epitelial en el sitio de la fusión<sup>5</sup>.

### 2.3.2.1 Paladar primario

El paladar primario es la piedra angular del labio superior y de la porción anterior del paladar definitivo. Su embriogénesis es fundamental para el desarrollo normal del tercio medio facial, y por lo contrario su mal desarrollo provoca consecuencias clínicas y sociológicas profundas (en la respiración, succión, fonación y en la fisionomía facial)<sup>4</sup>.

El paladar primario, o proceso palatino mediano, se desarrolla a final de la quinta semana a partir de la porción profunda (interna) del segmento intermaxilar. Este segmento constituido por la fusión de las prominencias nasales mediales forma un cúmulo de mesénquima en forma de cuña entre las superficies internas de las prominencias maxilares en desarrollo<sup>6</sup>, y a medida que crece se transforma en una estructura ósea triangular, llamada paladar primario (Fig. 5).



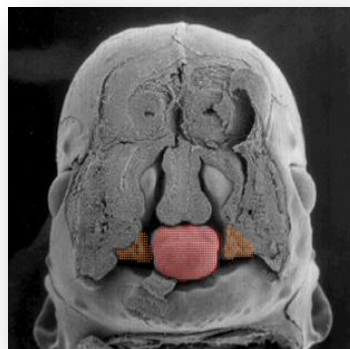
**Fig. 5** Segmento intermaxilar (formado por la fusión de los procesos nasales mediales en amarillo) que se transformará en el paladar primario<sup>20</sup>.

En la vida postnatal, el elemento esquelético del paladar primario, se denomina componente premaxilar (premaxila) del maxilar, el cual origina solo una pequeña porción del paladar duro en el adulto, y es el lugar en donde los cuatro dientes incisivos superiores se desarrollarán<sup>5</sup>.

La osificación del paladar primario comienza en la octava semana en la prominencia nasal media y se extiende lateralmente a través de la línea de fusión con la prominencia maxilar<sup>4</sup>.

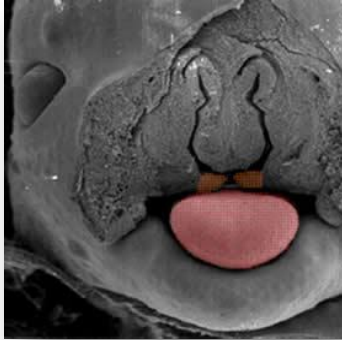
### **2.3.2.2 Paladar secundario**

El paladar secundario, llamado así ya que se forma después de la aparición del paladar primario, constituye tanto el piso de la cavidad nasal, como el techo de la cavidad oral. El paladar secundario está compuesto por el paladar duro en la parte anterior y el paladar blando en la parte posterior y es un componente esencial de la respiración normal, la masticación, la deglución y el habla<sup>4</sup>. El paladar secundario se desarrolla durante la sexta semana a partir de dos proyecciones mesenquimatosas horizontales que se prolongan desde las caras internas de las prominencias maxilares<sup>6</sup>, al principio crecen hacia abajo ocasionado por la lengua que inicialmente ocupa la mayor parte de la cámara estomodeal<sup>4</sup> (Fig. 6), pero a medida que se desarrollan los maxilares y el cuello, la lengua disminuye de tamaño y se desplaza hacia abajo<sup>6</sup>.



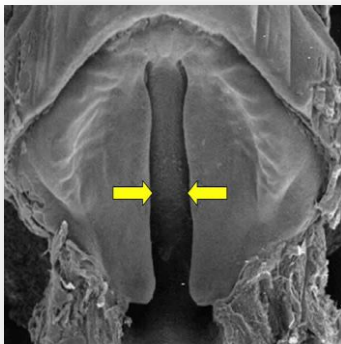
**Fig. 6** Crecimiento vertical de los procesos palatinos (naranja) en embrión de 6 semanas<sup>20</sup>.

Durante la séptima semana conforme avanza la palatogénesis, los procesos palatinos laterales se alargan y desplazan a una posición horizontal por arriba de la lengua<sup>6</sup> (Fig. 7).

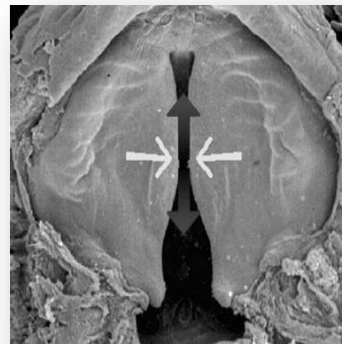


**Fig. 7** Elevación de los procesos palatinos (naranja) por arriba de la lengua (rosa)<sup>20</sup>.

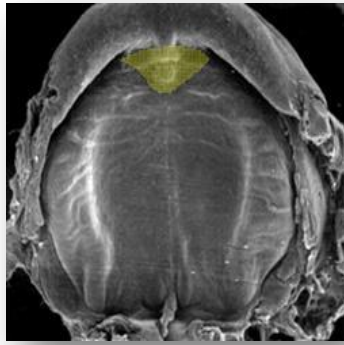
Una vez establecidos en esta posición horizontal se estimula la proliferación del mesénquima<sup>5</sup>, lo que hace que los procesos se aproximen y fusionen entre sí en la línea media (Fig. 8a y 8b). También se fusionan con el paladar primario y el tabique nasal<sup>6</sup>, el punto de fusión en la línea media del paladar primario con los dos procesos palatinos es el foramen incisivo<sup>5</sup> (Fig. 9).



**Fig. 8a** Crecimiento de los procesos palatinos hacia la línea media<sup>20</sup>.



**Fig. 8b** Dirección de fusión de los procesos palatinos<sup>20</sup>.



**Fig. 9** Fusión de los procesos palatinos entre sí (paladar secundario) y con el paladar primario (amarillo)<sup>20</sup>.

La osificación se propaga a partir de los huesos maxilares y palatinos hacia los procesos palatinos laterales para constituir el paladar duro. Las porciones posteriores de los procesos palatinos laterales no se osifican y se fusionan para formar el paladar blando y una proyección cónica blanda que se denomina úvula<sup>6</sup>.

## **2.4 ETIOPATOGENIA**

Existen básicamente dos teorías sobre la formación de las fisuras. La primera, planteada por Waarbrick que propone la existencia de un error en la fusión de los extremos libres de los procesos que forman la cara y sugiere como mecanismos patogénicos un retardo o restricción de sus movimientos que evitan que estos procesos se pongan en contacto. Waarbrick sugirió que las células epiteliales deben desaparecer y, si esto no ocurre, aunque los extremos de dos procesos se unan, el mesodermo subyacente no puede fusionarse, causando una hendidura; interrupciones parciales originarían fisuras incompletas. Este mecanismo ha sido aceptado como causante del paladar hendido.

La segunda teoría de la penetración mesodérmica fue propuesta inicialmente por Stark, quien sugiere que no existen los extremos libres de los procesos faciales, sino que el centro de la cara está formado por una capa bilamelar de ectodermo, por el interior de la cual migra el



mesodermo, y si esta migración no ocurre, la débil pared ectodérmica se rompe y origina una hendidura entre los procesos faciales no fusionados. Si la migración de estas células no se lleva a cabo, la penetración mesodérmica no ocurre y se produce una hendidura facial, cuya extensión es inversamente proporcional a la cantidad de mesodermo existente. Así, cualquier factor que altere la proliferación o diferenciación tanto del mesénquima como de las células neuroectodérmicas de la cresta neural será capaz de causar una hendidura facial.

La hendidura labial resulta de un error, en grados variables, en la unión de los procesos nasomedial y nasolateral. El paladar hendido asociado es secundario a la alteración del desarrollo del labio.

El cierre palatino es impedido por la lengua, que a su vez, se encuentra obstaculizada por el gran proceso mediano, o prolabio, y es producido por el exceso de crecimiento compensatorio de la hendidura labial. Por ello, el paladar hendido ocurre más frecuentemente en casos de hendidura labial bilateral que cuando dicha hendidura es unilateral.

## **2.5 ETIOLOGÍA**

Aunque la literatura con respecto a la etiología de las fisuras orales es amplia, los factores causales permanecen desconocidos. La mayoría coincide en que las fisuras orales son de etiología multifactorial, ya sea con predisposición genética e influencias ambientales jugando un papel importante <sup>4</sup>.

## **2.5.1 Factores ambientales**

El término ambiental es usado en un sentido más amplio para incluir características individuales, tales como edad, sexo, y raza; comportamientos tales como tabaquismo y alcoholismo; así como otras exposiciones, como ocupacionales o ambientales. Mientras los principales factores de riesgo no han sido identificados, muchos factores ambientales han sido investigados, incluidos: el tabaco, alcohol, la cafeína, las benzodiazepinas, los corticosteroides, epilepsia, pesticidas y solventes<sup>4</sup>.

### **2.5.1.1 Tabaquismo**

Varios estudios examinaron la relación entre el tabaquismo materno y las fisuras orales en los cuales se han encontrado resultados contradictorios. Mientras algunos autores han concluido que el tabaquismo hace más probable el tener un niño con algún tipo de fisura oral, otros no han demostrado una asociación positiva.

En estudios realizados por Kallen, Khoury y col. y por Lie y col. demostraron que existe una relación importante entre el tabaquismo y el riesgo de presentar descendencia con algún tipo de fisura, y que el riesgo se ve aumentado por tres factores que son la dosis, el periodo de consumo, y el tipo de fisura, ya que se vio aumentado el riesgo de presentar LP/H, por último Shaw y col. también encontraron un aumento en el riesgo midiendo los niveles de cotinina en sangre, pero además encontraron que aquellas mujeres fumadoras pasivas también presentaban un riesgo aumentado<sup>4, 7, 8</sup>.

### **2.5.1.2 Alcohol**

Muchos estudios han examinado la asociación entre el consumo de alcohol materno y la presencia de fisuras orales en la descendencia<sup>4</sup>, en estudios con animales la exposición gestacional al alcohol ha demostrado que interrumpe la formación de la cresta neural, y las células embrionarias que contribuye al desarrollo de la cara, además de estar asociado con bajos niveles de folato y altos niveles de homocisteína<sup>9</sup>.

Estudios realizados por diversos autores como Werler, Munger, Shaw y Lammer, y Romitti encontraron un aumento significativo en el riesgo de tener descendencia con LP/H asociado a la ingesta de alcohol durante el embarazo, concluyendo que el riesgo aumentaba entre mujeres con una alta ingesta durante un mes antes y 3 meses posteriores a la concepción<sup>4, 9</sup>.

### **2.5.1.3 Epilepsia**

Las mujeres epilépticas presentan un incremento en el riesgo de tener un hijo con LP/H. Lo que no está claro es si la epilepsia per se, el uso de medicamentos para controlar esta patología, o un mecanismo genético subyacente, el causante de esta asociación. Por un lado el uso de anticonvulsivantes, muchos de los cuales se sabe que son antagonistas del ácido fólico, lo que reduce el nivel de folato en la sangre, podría ser lo que puede afectar el desarrollo del feto.

Abrishamchian y col. demostraron una mayor probabilidad de presentar un hijo con LP/H en mujeres epilépticas. Dansky y Finell encontraron que las mujeres con epilepsia tienen de 4 a 11 veces mayor probabilidad de tener un hijo con fisuras orales en comparación con las mujeres sin esta patología. Por lo tanto los datos sugieren una fuerte

asociación entre los desordenes convulsivos en las madres y quizá los medicamentos usados y la incidencia de LP/H en la descendencia<sup>4</sup>.

#### **2.5.1.4 Benzodiazepinas**

El uso de benzodiazepinas durante el embarazo y las fisuras orales en la descendencia ha sido sujeto de muchos estudios. Existe evidencia en ratones, que el  $\gamma$ -ácido aminobutírico inhibe la orientación de las láminas palatinas. Y se cree que el diazepam puede imitar al  $\gamma$ -ácido aminobutírico, lo que conduce al desarrollo de fisuras orales.

En estudios realizados por Safra y Oakley encontraron un riesgo incrementado de tener un hijo con LP/H con el uso de diazepam durante el primer trimestre de embarazo, mientras que los estudios de Dolovich solo encontraron un ligero incremento en el riesgo.

Lo que nos indica que si no existe una asociación directa entre el uso de benzodiazepinas y las fisuras orales, el débil incremento en el riesgo observado es quizá modificado por otros factores<sup>4</sup>.

#### **2.5.1.5 Corticosteroides**

La potencial asociación entre las fisuras orales y el uso de los corticosteroides durante el embarazo fue propuesto en primera instancia por estudios en animales.

Algunas teorías proponen que los esteroides actúan directamente en el feto, dando como resultado la interrupción en la síntesis de glucosaminoglucanos o de colágeno, debilitando la fusión en la línea media. Además, se ha demostrado que los receptores de los glucocorticoides tienden a ser más comunes en las células

mesenquimales del paladar, lo cual puede explicar porque los tejidos palatinos son afectados por esta droga.

En estudios realizados por diversos autores (Carmichael y Shaw, Rodríguez-Pinilla, Martínez-Frías, Czeizel y Rockenbauer) demostraron que realmente existe un incremento en el riesgo de tener descendencia con LP/H en mujeres que ingirieron este tipo de medicamentos durante un periodo de 4 meses (1 mes antes del embarazo y 3 posteriores al mismo), aunque Czeizel demostró también que el riesgo se incrementaba con el uso tópico de estos fármacos durante todo el embarazo<sup>4</sup>.

#### **2.5.1.6 Pesticidas y solventes orgánicos**

Muchas investigaciones han examinado la relación entre la exposición a solventes orgánicos y pesticidas y el riesgo de presentar fisuras orales.

Laumon y col., Kristensen, Gordon y Shy, y Cordier y col., encontraron en sus estudios evidencia que relaciona en mayor o menor grado a los pesticidas y solventes usados de manera ocupacional (campos de cultivo, pintores, floristas) y la presencia de fisuras orales principalmente LP/H en los hijos de las personas expuestas. Estudios llevados a cabo por Shaw y Lorente también encontraron un riesgo importante de tener descendencia con FPA en madres expuestas a estas sustancias<sup>4</sup>.

### **2.5.1.7 Factores nutricionales**

Una inadecuada nutrición materna durante el embarazo se ha sospechado como una posible causa de fisuras orales en humanos por lo menos desde principios de 1900. La evidencia sobre esta observación se ha acumulado de varias áreas de investigación, incluyendo experimentación animal, estudios observacionales en población humana, sin embargo, todavía quedan muchas lagunas en el conocimiento sobre la etiología de las fisuras orales.

#### **2.5.1.7.1 Vitamina A**

La vinculación del ácido retinoico y otros retinoides fueron descubiertos a causa de las fisuras orales y otras malformaciones en varias especies de animales, incluyendo ratones, ratas, conejos y primates; los efectos específicos resultaron ser dependientes del tiempo preciso de exposición durante el desarrollo fetal temprano. Abbot y cols, demostraron que después de 10 días de gestación en el ratón, la exposición al ácido retinoico indujo fisuras orales resultado de unos procesos palatinos anormalmente cortos que no hacen contacto entre sí; después del día 12, los procesos de tamaño y forma normal fallan en la fusión.

Los estudios epidemiológicos en efectos teratogénicos no han sido capaces de establecer un umbral por encima del cual la vitamina A es perjudicial, en estudios previos se ha sugerido que la ingesta materna de retinol por encima de 3.000  $\mu$ /día puede ser perjudicial para el feto. Sin embargo Miller y cols. sugieren en su estudio, que una ingesta de vitamina A de 3.000  $\mu$ g/día es segura, por otra parte Hartmann argumentó en su estudio que la ingesta de vitamina A de hasta 9.000  $\mu$ g/día representa niveles seguros. Por el contrario datos muestran que la ingesta

de vitamina A en la dieta materna se asocia con menor riesgo de FPA, y una menor asociación con la formación de LP/H.

En el estudio de Johansen y cols. obtuvieron como conclusiones que una ingesta total de entre 2.000 y 9.000  $\mu\text{g}$  no incremento el riesgo de tener un bebe con algún tipo de fisura por el contrario se observó un riesgo menor de presentar FPA, sin embargo este efecto protector fue más débil en cuanto al riesgo de presentar LP/H.

Además no existe un incremento en el riesgo de presentar algún tipo de fisura con una ingesta mayor a 3.763  $\mu\text{g}$ <sup>10, 4</sup>.

#### **2.5.1.7.2 Ácido fólico**

El descubrimiento de que el ácido fólico en la etapa temprana del embarazo reduce el riesgo de defectos en el tubo neural es uno de los avances más importantes de la salud pública<sup>11</sup>. Su papel en las malformaciones comenzó a ser estudiado a finales del año 1940 por varios grupos de investigadores usando antagonistas de folato en animales de experimentación. Karnofsky y cols. demostraron que la deficiencia de ácido fólico inducido por antagonistas de folato causaron malformaciones en el pico de pollos. Las fisuras orales y otras malformaciones se produjeron en ratas por la deficiencia de ácido fólico en combinación con tratamientos de sulfonamidas que suprimen la producción de ácido fólico.

Nelson encontró que la adición del antagonista del ácido fólico ácido X-metil-pteroilglutamico incremento efectos reproductivos adversos en ratas y que el momento en que se indujo la deficiencia de folato fue más importante que la dosis en el desarrollo de malformaciones y muertes fetales. Por ejemplo la deficiencia inducida entre los días 10 y 11 de embarazo dieron como resultado un 100% de muertes fetales, en el cual

el 94% presentaron FPA; cuando la deficiencia de folato inducida se retraso hasta el día 15, solo el 6% fueron muertes fetales y ninguno presento FPA. Nelson y col. también notaron que las malformaciones inducidas por deficiencia de ácido fólico eran similares pero más severas que las producidas por la deficiencia de vitamina A<sup>4</sup>.

Wilcox y cols. realizaron un estudio en el que observaron que la suplementación con ácido fólico en dosis mayores a 400 microgramos en el embarazo temprano (1 mes antes y 3 meses a la concepción) se asocio a un riesgo reducido de presentar FPA, y LP/H. El consumo de alimentos ricos en folatos como frutas y verduras también redujeron el riesgo de presentar alguna fisura oral, pero el riesgo más bajo de presentar fisuras se encontró entre madres con dietas ricas en folatos junto con suplementación de ácido fólico o multivitamínicos que contengan este nutriente.

Por lo que concluyeron que la suplementación con ácido fólico durante periodos tempranos del embarazo reducen el riesgo de presentar LP/H. Más aun cuando se combina con multivitamínicos y dietas ricas en folatos; en contraparte el consumo menor a 205 µg/día de folatos dentro de la dieta aumentan de manera significativa el riesgo en recién nacidos de presentar algún tipo de fisura oral<sup>11</sup>.

### **2.5.1.7.3 Vitamina B<sub>6</sub>**

La vitamina B<sub>6</sub> ha demostrado un efecto protector contra teratógenos que inducen la aparición de fisuras orales en muchos estudios con animales.

La exposición a los corticosteroides ha sido usada como modelo de fisuras orales inducidas por teratógenos en ratones, y los autores sugieren que los glucocorticoides inhiben el crecimiento de las células del



mesénquima palatino en un punto crítico en la formación del paladar. Peer y cols. demostraron que la suplementación con vitamina B<sub>6</sub> redujo la incidencia de fisuras orales inducidas por estos medicamentos. Por lo tanto la deficiencia de esta vitamina se tradujo en FPA y otros defectos de nacimiento en ratones.

Los niveles citoplasmáticos de receptores para glucocorticoides en el desarrollo del paladar secundario de ratones, están asociados con la susceptibilidad de presentar fisuras orales inducidas por glucocorticoides. Yoneda y Pratt encontraron que la vitamina B<sub>6</sub> inhibe la unión específica de los glucocorticoides a los receptores citosólicos en células mesenquimales cultivadas de ratones y sugieren que se reduce la incidencia de fisuras orales inducidas por glucocorticoides ya que se altera la unión de estas hormonas a sus receptores citoplasmáticos<sup>4</sup>.

## **2.5.2 Factores genéticos**

### **2.5.2.1 Factores de transcripción**

#### **2.5.2.1.1 MSX**

Las proteínas de MSX1 y MSX2 (localizado en el cromosoma 4q16) funcionan como inhibidores transcripcionales en la diferenciación celular, además interactúan con otras proteínas para modular la diferenciación y/o proliferación celular. Los genes de MSX son expresados tanto en la migración y en la posmigración de las células de la cresta neural<sup>4</sup>, datos preliminares han apoyado la interacción entre factores ambientales y MSX1. Es más, el riesgo de LP/H y FPA, relacionado con el consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo, se incrementa debido a la interacción de tal exposición y variaciones en el gen MSX1<sup>12</sup>.

En ratones en los cuales hubo alteración de MSX1 provocó anomalías craneofaciales significativas que fueron desde la pérdida de estructuras tales como: huesos palatinos y maxilares, hasta ligeros acortamientos del maxilar y la mandíbula y la ausencia de desarrollo en algunos dientes<sup>4</sup>. Jezewski y cols., Suzuki y cols. y Vieira y cols. identificaron una mutación en el gen MSX1 en pacientes con labio/paladar hendido.

El regulador de transcripción MSX2 también está involucrado en el desarrollo craneofacial, ya que una mutación en la función de MSX2 mostró ser la causa de craneosinostosis en una familia con un miembro que presentaba fisura palatina, también mostró mortalidad perinatal y varios grados de malformación craneofacial, que incluía hipoplasia mandibular, fisura del paladar secundario y fisura media facial. Estos datos aluden la importancia del gen MSX2 durante el desarrollo craneal<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.1.2 DLX**

Los genes DLX codifican para factores de transcripción que participan en la formación de estructuras orofaciales derivadas de las células de la cresta neural. La interrupción de DLX1 y DLX2 en ratones afecta el desarrollo de los huesos pterigoideos y palatinos, la interrupción de estos genes también originan ausencia de los molares superiores<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.1.3 LHX**

Los miembros de la familia de genes LHX son necesarios para la especificación y diferenciación de diferentes tipos de células durante el desarrollo embrionario. El gen LHX ha sido ubicado en el cromosoma 3 del ratón que es homólogo a una región en el cromosoma humano (4q25q31) el cual ha sido asociado con la formación de fisuras craneofaciales. Durante diversas fases de la palatogénesis, la expresión

continua del gen LHX se observa en el mesénquima y una delección de este gen en ratones no permite el contacto y la fusión normal de ambos procesos palatinos, lo que resulta en una fisura del paladar secundario<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.1.4 PRRX**

Los 2 genes PRRX (PRRX1, PRRX2) se expresan en una variedad de tejidos, especialmente en el mesénquima durante el desarrollo embrionario. Los patrones de expresión de PRRX1 y PRRX2 en el desarrollo del embrión de ratón se superponen, pero difieren considerablemente. Los genes PRRX1 y PRRX2 tienen un patrón de expresión similar en el cráneo, los arcos branquiales, las extremidades pero su mayor diferencia se ha observado en el cerebro y en el corazón.

La inactivación (perdida de función) del gen PRRX1 en ratones produce un mutante con defectos craneofaciales como microcefalia, baja implantación de la oreja, fisura del paladar secundario e hipoplasia media de la mandíbula. Mientras que la mutación de ambos genes provoca la muerte del ratón en un corto tiempo posterior a su nacimiento, mientras que en la mutación solo de PRRX1 el ratón tiene una supervivencia superior a 24 horas. Estos resultados indican que este gen puede ser esencial para el desarrollo craneofacial normal, incluida la formación de la mandíbula y el paladar<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.1.5 Gooseoid (GSC)**

El gen Gooseoid (GSC) actúa como un factor de transcripción y se expresa durante la organogénesis, en regiones craneofaciales, en las extremidades y en la pared ventral del tórax. Generalmente, parece estar involucrado en la orquestación de la etapa final de la formación de las estructuras craneofaciales tales como el oído, la nariz y la boca.

La interrupción del gen GSC en ratones produce numerosos defectos que involucran principalmente la mandíbula y su musculatura, incluyendo la lengua, la cavidad nasal, las fosas nasales, el martillo y el meato auditivo externo. Rivera-Pérez, demostró numerosos defectos craneofaciales y del tórax con la mutación del gen GSC en ratones, incluyendo reducción o ausencia del maxilar, del hueso frontal y de estructuras del oído medio así como malformación de los huesos del paladar. Esto sugiere que este gen actúa principalmente en los tejidos derivados del mesénquima durante el desarrollo cráneo facial<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.1.6 Factor Regulación para Interferón-6 (IRF6) OFC6**

El factor de regulación para interferón-6 (IRF6) pertenece a una familia de 9 factores de transcripción que regulan la expresión del interferón alfa y beta. La mutación en este gen produce el síndrome de Van der Woude (VWS).

El VWS es una forma autosómica dominante de labio/paladar hendido asociado con fositas labiales y es la forma sindrómica más común de la fisura labial y la fisura del paladar.

Zuchero y cols. y Blanton y cols. encontraron una participación significativa del gen IRF6, en la etiología del LP/H no sindrómico<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.2 Factores de Crecimiento**

Los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el Factor de Crecimiento de Transformación- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), la superfamilia TGF- $\beta$ , y el factor de crecimiento epidermoide (EGF) junto con algunas estructuras de la matriz extracelular controlan las interacciones entre el epitelio y el mesénquima durante la palatogénesis normal. Algunos de estos factores de crecimiento se expresan en muchas

etapas del desarrollo facial, haciendo no muy claro en cuál de estas etapas el desarrollo es afectado por mutaciones en algunos de estos genes.

#### **2.5.2.2.1 Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) y sus receptores**

La familia de FGF y su receptor FGFR están asociados con un amplio espectro de funciones, tales como la angiogénesis, la reparación de heridas, y el desarrollo embrionario. Los FGF regulan la proliferación, diferenciación y migración celular de diferentes tipos de tejidos por lo tanto se expresan y pueden controlar el desarrollo del primordio facial.

En estudios se ha observado que mutaciones en los receptores (FGFR) produce mortalidad embrionaria y anomalías craneofaciales tales como el paladar hendido y reducción de hueso maxilar<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.2.2 Factor de Crecimiento de Transformación (TGF)**

Los TGF alfa y beta son moléculas de señalización extracelular que juegan un papel en la regulación del desarrollo tanto en vertebrados como invertebrados. El TGF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$  contribuyen al desarrollo facial, especialmente en la formación del paladar<sup>4</sup>.

##### **2.5.2.2.2.1 TGF- $\alpha$**

Los genes de TGF- $\alpha$  los cuales se encuentran en el brazo corto del cromosoma 2, región 2p13 (también llamado OFC2)<sup>12</sup>, codifican una glicoproteína llamada TGF- $\alpha$ <sup>4</sup>.

Shaw y cols. encontraron una fuerte asociación entre el tabaquismo materno y una variante genética de TGF- $\alpha$ , como factor de riesgo para el desarrollo de fisuras<sup>12</sup>.

Sin embargo algunos estudios basados en población humana han ofrecido una asociación entre el gen TGF- $\alpha$ , el LP/H y la FPA. Ardinger y cols. y Jara y cols. encontraron una asociación entre el TGF- $\alpha$  y el LP/H<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.2.2 TGF- $\beta$**

Los TGF- $\beta$  realizan una amplia gama de funciones reguladoras, son codificados por los genes de TGFB, y muestran un espectro de efectos sobre el patrón de interacciones epiteliales y mesenquimales, la proliferación celular, la apoptosis, y la condrogénesis durante el desarrollo.

Se expresan en la embriogénesis temprana y son asociados posteriormente con algunas regiones del desarrollo esquelético (Pelton et al.). Estudios realizados en ratones con mutación de TGFB mostraron que juega un papel importante en la palatogénesis (Kaartinen y cols; Proetzel y cols; Sanford y cols). Brunet y cols. demostraron que una reducción drástica de TGF- $\beta$  impide la fusión del paladar *in vitro*. Por otro lado análisis histológicos revelaron el fracaso de las láminas palatinas al elevarse a una posición horizontal. Ichikawa y col. investigaron la relación entre el LP/H y la FPA con otros genes candidatos y encontraron una asociación significativa con TGFB3.

El hecho de que el gen TGFB3 está involucrado en las fisuras orales en humanos está apoyado por estudios realizados por Lidral y cols, Vieira y cols, Jugessur y cols. y Sanford demostraron una asociación entre TGFB3 y las fisuras orofaciales<sup>4</sup>.

### **2.5.2.2.3 Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) y sus receptores**

El PDGF son factores de crecimiento formados por cadenas polipeptídicas  $\alpha$  y  $\beta$  unida por enlaces disulfuro, las isoformas del PDGF se unen a dos receptores, PDGFR- $\alpha$  y PDGFR- $\beta$ . Aparte de su función reguladora en el desarrollo del sistema nervioso central, del sistema vascular, en el mantenimiento de la homeostasis en los tejidos y en la reparación de heridas, el PDGF y el PDGFR son expresados diferencialmente durante el desarrollo del paladar secundario en embriones de ratones y pueden jugar un papel importante en el desarrollo del paladar, especialmente en regular la formación y degradación de la sutura epitelial media del paladar.

Soriano observó que la alteración del gen de PDGFR- $\alpha$  causa algunos defectos de la línea media y un menor desarrollo de la cara, con ausencia de algunos huesos faciales. En esta mutación, los derivados neuronales de la cresta neural no se vieron afectados, lo que sugiere que PDGF- $\alpha$  afecta a la supervivencia del subconjunto de células de la cresta neural que dan lugar a los derivados no neuronales<sup>4</sup>.

### **2.5.2.3 Moléculas de Señalización**

Las moléculas de señalización son sustancias específicas sintetizadas y liberadas por células de señalización, estas moléculas producen una respuesta específica solo en las células blanco, las cuales cuentan con receptores para estas. Las endotelinas, las proteínas irregulares, y la trombospondina son algunas moléculas de señalización involucradas en el desarrollo facial normal<sup>4</sup>.

### **2.5.2.3.1 Endotelinas y sus receptores**

Las endotelinas (ET) fueron inicialmente identificadas como proteínas vasoconstrictoras secretadas por las células endoteliales y su gen se encuentra ubicado en el cromosoma 6p. Constan de tres polipéptidos estrechamente relacionados de 21 aminoácidos (ET1, ET2, ET3) que son capaces de unirse a uno o dos de sus receptores, que son ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. La endotelina 1 principalmente se expresa en el epitelio del arco faríngeo.

Los estudios sobre la alteración de este gen revelaron funciones interesantes e inesperadas de ET y sus receptores. Por ejemplo, ratones con mutación del gen de ET<sub>A</sub> demostró anomalías cardiovasculares y craneofaciales, Kurihara y cols. observaron que la interrupción de este gen resulta en una malformación de las estructuras craneofaciales derivadas del arco faríngeo, que incluye la no fusión de la mandíbula<sup>4</sup>.

En un estudio realizado por Davies y cols. caracterizaron tres fisuras orofaciales individuales con anomalía en el cromosoma 6p y asignaron la fisura dentro del locus 6p24.3.

En un estudio en familias con LP/H no sindrómico se obtuvo un vínculo con la región 6p23 (junto con el locus 6p24). Estos datos sugieren la presencia de un locus de LP/H hendido en esta región<sup>12</sup>.

### **2.5.2.3.2 Moléculas Jagged y receptores Notch**

La familia de receptores Notch y sus ligandos Jagged 1 y 2 son importantes moléculas de señalización que regulan el destino de las células en el desarrollo.



Las proteínas Jagged 1 y Jagged 2 juegan un papel importante en el desarrollo craneofacial. En ratones, la molécula Jagged 1 se expresa tanto en el desarrollo del primordio maxilar y mandibular (Mitsiadis y cols.), mientras Jagged 2 se expresa del primer al tercer arco branquial (Valsecchi y col).

La delección selectiva del gen Jag2 que codifica la proteína Jagged 2 resulta en defectos craneofaciales y muerte perinatal en ratones (Jiang y cols.). Ratones con mutación del gen Jag2 completo presentan fisura palatina debida principalmente a la falla en la elevación y fusión de los procesos palatinos<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.3.3 $\gamma$ -Ácido Aminobutírico y sus receptores**

El  $\gamma$ -Ácido aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitorio, con muchas funciones críticas como molécula de señalización intracelular en el sistema nervioso y en un gran número de tipos celulares no neuronales. Los estudios genéticos y teratogénicos, han sugerido que las señales de GABA podrían estar involucrados en el desarrollo craneofacial normal incluyendo la formación del paladar.

Se ha demostrado que drogas tales como el diazepam, el cual puede potenciar la acción del GABA, es capaz de inducir la aparición de fisura palatina durante la fase crítica en el desarrollo del paladar en ratones (Miller and Becker; Wee and Zimmerman) ya que el  $\gamma$ -ácido aminobutírico inhibe la orientación de las laminas palatinas<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.3.4 RYK**

Los genes RYK (relacionados con la tirosin kinasa) codifican un miembro catalíticamente inactivo de la familia de receptores tirosin kinasa (RTK).

En un estudio realizado por Halford y cols., la mayoría de los ratones con una interrupción del gen RYK no sobrevivieron más de 24 horas. Presentaban anormalidades en las extremidades, y una bóveda craneal ligeramente más pequeña y redonda. También presentaban un hocico más corto debido a los huesos nasales acortados, un tercio medio facial aplanado debido a la hipoplasia premaxilar y maxilar, y una mandíbula reducida. Por arriba del 88 % de los ratones presentaron una fisura completa del paladar secundario. Estos resultados indican que RYK es esencial para el desarrollo normal de las estructuras craneofaciales, incluyendo el paladar secundario<sup>4</sup>.

#### **2.5.2.4 Locus**

##### **2.5.2.4.1 Locus 19q13 (OFC3)**

Stein y cols. encontraron vinculación con BCL3, gen ubicado en 19q13.2 con la presencia de fisuras orofaciales. Así, este gen o uno cercano parece estar implicado de alguna manera en esta malformación congénita<sup>12</sup>.

##### **2.5.2.4.2 Locus 4p21-q31 (OFC4)**

Pruebas de la vinculación entre el LP/H no sindrómico y marcadores en el brazo largo del cromosoma 4q25 han sugerido que una susceptibilidad a fisuras puede residir dentro de esta región. En un estudio en familias con LP/H, Marazita y cols. encontraron un vínculo con

el cromosoma 4q que se transmitió de manera recesiva. Además en un padre e hijo con fisura labial, Beiraghi y cols. identificaron una inversión pericéntrica del cromosoma 4, inv (4) (p13q21)<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.3 Locus 13q33.1-q34 (OFC9)**

En dos poblaciones con L/PH heredado como un rasgo autosómico dominante, Radhakrishna y cols. demostraron vínculos con el locus 13q33.1-34. El fenotipo fue variable, ya sea en la forma unilateral y/o bilateral. Estos autores pudieron notar que el LP/H es muy común en aquellos pacientes con trisomía de todo o parte del cromosoma 13<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.4 Locus 1q36 (MTHFR)**

Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) ubicada en el locus 1q36 es una enzima clave en el metabolismo del ácido fólico. La mutación de MTHFR codifica una enzima termolábil con una actividad reducida. Esta característica fue relacionada a un nivel elevado de homocisteína en el plasma, debido a la reducción en la actividad de esta enzima.

Wong y cols. observaron que la hiperhomocisteinemia materna puede ser un factor de riesgo para que se presente LP/H. Martinelli y cols. pudieron demostrar una frecuencia significativa de mutaciones en MTHFR en madres de pacientes con LP/H<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.5 Locus 17q21.1 Receptor de Ácido Retinoico Alfa (RAR $\alpha$ )**

Shaw y cols. aportaron la confirmación de que los genes en la región de RAR $\alpha$  o las variaciones genéticas de este locus por sí mismas están involucrados en la formación del LP/H. Algunos autores infieren que

RAR $\alpha$  o un locus cercano, actúa primariamente como un modificador en la severidad del L/PH.

Peanchitlertkajorn y cols. investigaron varios locis en el cromosoma 17, incluyendo el de RAR $\alpha$ , y encontraron que la variación genética dentro del locus RAR $\alpha$  o un locus cercano parece estar involucrado en la patogénesis de las fisuras orales no sindrómicas<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.6 Locus 2q32**

Brewer y cols. presentaron evidencia sobre la existencia de un nuevo locus involucrado con la FPA en el locus 2q32. Realizaron estudios en dos niños sin relación de parentesco alguno con características clínicas sorprendentemente similares. Los análisis sugirieron que la verdadera localización de este punto de interrupción se encontraba en 2q32.

FitzPatrick y cols. describieron una translocación cromosómica de novo involucrando a las regiones 2q32-q33 en niños con FPA<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.7 LP/H ligado al cromosoma X (gen TBX22)**

En 1987 Moore y cols. describieron el defecto de un solo gen en familias con FPA y anquiloglosia en la región q13-q21 en el cromosoma X. Subsecuentemente una serie de estudios realizados en otras familias definieron el locus que portaba este gen, el cual se localizaba en el cromosoma Xq21.3.

Finalmente Braybrook y cols. mostraron que la FPA ligada al cromosoma X (FPX) es causada por la mutación en el gen que codifica el factor de transcripción TBX22<sup>12</sup>.

#### **2.5.2.4.8 Gen PVRL1 (OFC7)**

El síndrome de labio/paladar hendido y displasia ectodermal (por sus siglas en inglés CLPED1) se caracteriza clínicamente por LP/H, displasia ectodérmica y defectos en el desarrollo de las manos (sindactilia), y en algunos casos retraso mental. Suzuki y cols. asignaron CLPED1 al locus 11q23 en el gen PVRL1<sup>12</sup>.

Turhani y cols. reportaron que la mutación del gen PVRL1 puede causar fisuras orales no sindrómicas. Ávila y cols. determinaron el papel de PVRL1 en las formas esporádicas de fisuras orofaciales en múltiples poblaciones y concluyeron que las mutaciones en el gen PVRL1 es una contribución menor<sup>4</sup>.

### **2.6 CLASIFICACIÓN**

Se puede encontrar una variada gama de clasificación de las fisuras de acuerdo con los distintos autores que han investigado este tema. Todos coinciden en clasificarlas según la dimensión y el alcance anatómico<sup>3</sup>, que van desde las formas más simples (úvula bífida, hendiduras lineales de labio y la fisura submucosa palatina), hasta las más complejas<sup>13</sup>.

Pueden ser completas o incompletas, involucrar el paladar primario o secundario, unilaterales o bilaterales. Las fisuras labiales pueden incluir solo el labio superior o los orificios nasales y pueden estar combinadas con defectos del paladar duro o blando, las fisuras aisladas de paladar pueden estar limitadas a la úvula o pueden ser más extensas involucrando ya sea de igual manera el paladar blando o ambos tanto paladar blando como paladar duro justo detrás de los incisivos<sup>13</sup>.

### **2.6.1 Clasificación de Pfeiffer<sup>3</sup>.**

1. Fisura labial incompleta.
2. Fisura completa de paladar primario.
3. Fisura completa de paladar primario y secundario.
4. Fisura bilateral incompleta del paladar primario.
5. Fisura bilateral total del paladar primario y secundario.
6. Fisura aislada del paladar primario y secundario.
7. Fisura del paladar blando.
8. Fisura completa del paladar.

### **2.6.2 Clasificación de Koepp-Baken<sup>3</sup>.**

1. Las que sólo interesan al labio superior.
2. Las que interesan al labio superior, el paladar y el velo.
3. Las que sólo afectan al paladar y al velo.
4. Las que presentan sólo una insuficiencia congénita del paladar blando.

### **2.6.3 Clasificación de V. Veau<sup>14</sup>.**

#### **Fisura labial:**

1. Labio leporino cicatrizal.
2. Labio leporino simple:
  - a. Unilateral.
  - b. Bilateral.
3. Labio leporino total:
  - a. Unilateral.
  - b. Bilateral.
4. Formas asimétricas.
5. Labio leporino central.

6. Labio leporino inferior:
  - a. Central.
  - b. Unilateral.

**Fisura palatina:**

1. Fisura palatina alveolar.
2. Fisura palatina simple:
  - a. Estafilosquisis.
  - b. Uranoestafilosquisis.
3. Fisura palatina total:
  - a. Unilateral.
  - b. Bilateral.
4. Fisura palatina central.
5. Labio leporino y división palatina:
  - a. Unilateral.
  - b. Bilateral.
6. Puente cutáneo.
7. División palatina submucosa.

**2.6.4 Clasificación de Kernahan y Stark <sup>3</sup> (Fig. 10).**

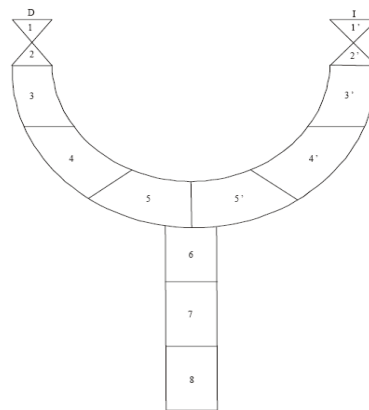
**Paladar primario (prepaladar anterior).**

1. Unilateral:
  - a. Derecho.
  - b. Izquierdo:
    - i. Completo.
    - ii. Incompleto.
2. Mediano:
  - a. Completo-premaxila ausente.
  - b. Incompleto-premaxila rudimentaria.
3. Bilateral:
  - a. Completo.
  - b. Incompleto.

**Paladar secundario:**

1. Completo.
2. Incompleto.
3. Submucosa.
4. Unilateral:
  - a. Completo.
  - b. Incompleto.
5. Bilateral:
  - a. Completo.
  - b. Incompleto.

- D. Lado derecho  
I. Lado izquierdo  
1 y 1'. Alas nasales  
2 y 2'. Pisos de fosas nasales  
3 y 3'. Labios  
4 y 4'. Alvéolos  
5 y 5'. Paladar óseo entre alvéolos y agujero palatino anterior  
6 y 7. Paladar óseo detrás de agujero palatino  
8. Paladar blando



**Fig. 10.** Esquema representativo de la clasificación de Kernahan v Stark.

**2.6.5 Clasificación de Davis y Ritchie<sup>3</sup>.**

Esta se basa en la relación que se presenta con la apófisis alveolar del maxilar superior.

Grupo I: fisura prealveolar.

Grupo II: fisura posalveolar.

Grupo III: fisura alveolar.



### **2.6.6 Clasificación de Olin<sup>3</sup>.**

1. Fisuras labiales.
2. Fisuras palatinas.
3. Fisuras labio-alvéolo-palatinas.
4. Fisuras de labio y reborde alveolar.

## **2.7 CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO FACIAL**

Es bien sabido que los individuos con fisuras faciales que han sido sometidos a tratamiento quirúrgico o no, tienen características morfológicas y de crecimiento faciales que difieren de aquellos individuos no afectados con esta patología. Desde la introducción de la cefalometría, cientos de estudios de este tipo en individuos que presentan fisura operada u no operada han sugerido que algunas desviaciones son directamente causadas por la misma anomalía, mientras otras están causadas por la intervención quirúrgica.

Se analizarán las principales características tanto en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica como aquellos sometidos a la terapéutica quirúrgica.

### **2.7.1 Características de crecimiento facial en pacientes no sometidos a cirugía**

La morfología craneofacial en pacientes con FL ha demostrado estar bastante cercana a lo normal excepto por la pequeña región de la fisura en el labio, la premaxila e inclusive los dientes incisivos. En la FL bilateral no operada, la premaxila puede protruir de manera marcada. En la FL unilateral completa la protrusión está menos pronunciada. Y en cambio en aquellos pacientes con FL incompleta unilateral no operada la

protrusión de la premaxila es mínima. La distancia interorbital se observa ligeramente incrementada comparada con la norma. La parte basal del maxilar tiene un prognatismo normal, y la mandíbula es de un tamaño y forma normal.

Lo que puede concluir, que los pacientes con FL unilateral incompleta tienen una morfología craneofacial muy cercana a lo normal desde la infancia a la edad adulta<sup>15</sup>.

En los pacientes con FPA no sometidos a cirugía las mayores desviaciones en el crecimiento y desarrollo observadas son: reducción en la altura posterior y en la longitud del maxilar, lo que produce una retrusión maxilar en relación a la base craneal; incremento en el ancho de la cavidad nasal y del hueso maxilar, una reducida longitud de la mandíbula con retrognatia<sup>15</sup>, y un relativo aumento de la altura facial anterior en relación con la población no fisurada<sup>17</sup>. Por último la dimensión de la vía aérea superior se encuentra reducida<sup>15</sup>.

Las principales características de crecimiento que presentan los pacientes con LP/H unilateral son: disminución de la altura posterior y de la longitud del maxilar, lo que produce una retrusión de la parte basal maxilar; relativa protrusión de la premaxila y desviación de la misma hacia el lado no fisurado debido al sobrecrecimiento del complejo vomeriano-premaxilar, por la falta de integridad estructural en el lado fisurado; al igual que la FPA el ancho de la maxila y de la cavidad nasal se encuentran aumentados, y de la misma manera la longitud de la mandíbula se encuentra disminuida y retrognática.

Dahl y cols. y Hermann y cols. analizaron la morfología en infantes de 2 meses de edad con LP/H bilateral no operados y las características que presentaron fue: protrusión verdadera de la premaxila; reducción de la longitud en la parte basal del maxilar con la consiguiente retrusión,

además de la reducción en su altura posterior; un marcado incremento en el ancho de la cavidad nasal y del maxilar, además de unas alas nasales amplias, una columnela corta y un rudimentario prolabio sin la inserción del músculo, una mandíbula corta y retrognática; proclinación de la incisivos superiores; acortamiento en la longitud de la base craneal; y una rama mandibular disminuida en su altura.

Al igual que en el LP/H unilateral la protrusión de la premaxila se presenta probablemente por un sobrecrecimiento en el complejo vomeriano-premaxilar secundario a la falta total de integridad en la zona<sup>15</sup>.

### **2.7.2 Características de crecimiento facial en pacientes sometidos a cirugía**

En pacientes con fisura del labio-alveolo (FLA), el crecimiento facial se reporta dentro de las variaciones normales tanto en el maxilar como en la base del cráneo.

Un descubrimiento consistente es el incremento de la distancia interocular, pero existe cierto desacuerdo si esto coincide con un incremento o un decremento en el ancho maxilar, o si el maxilar tiene el mismo ancho que los pacientes sin fisuras.

Otro hallazgo reportado es la desviación en la orientación de la espina nasal anterior.

El ángulo gonial se encuentra aumentado y tanto la altura facial posterior como la anterior están ligeramente reducidas, pero en general estas diferencias son menores.

En los pacientes con FPA la distancia interocular no está incrementada. El tercio superior facial está caracterizado por ser corto y con un maxilar más retrusivo en relación con la base del cráneo. En cuanto a la dimensión vertical, la mayoría de los autores han encontrado un decremento en la altura posterior, pero hay desacuerdo en cuanto si la Altura Facial Anterior esta incrementada en comparación con la población no fisurada. El ancho de la maxila se encontró dentro de lo normal o ligeramente reducida, la mandíbula se encuentra con un ángulo gonial obtuso y un plano mandibular muy inclinado. Los incisivos en ambos maxilares están retroclinados y los arcos dentales están ligeramente estrechos y cortos.

Se debe considerar la extensión de la fisura, ya que las diferencias en el crecimiento están más marcadas en fisuras más amplias.

La forma facial en los pacientes con LP/H reparado difiere en gran medida con los otros dos subtipos de fisuras (FLA y FPA). Como en la FLA, el ancho interocular en pacientes con LP/H esta incrementado, pero el ancho de la cara y el ancho de la porción basal del maxilar no difiere de la población sin fisuras, el arco dental superior es estrecho con una frecuente mordida cruzada posterior. El ancho del septo nasal en sujetos con LP/H bilateral es mayor con asimetría en la parte anterior del maxilar. El maxilar es corto y retrusivo dando como resultado una retrusión general del perfil en relación a la base craneal involucrando el hueso nasal; los incisivos de ambas arcadas están retroclinados. Existe una severa reducción en la altura posterior del maxilar. La mandíbula presenta un ángulo gonial incrementado y el plano mandibular se encuentra muy inclinado, con un incremento en la dimensión del tercio facial inferior<sup>16</sup>.

## **2.8 CIRUGÍA ORTOGNÁTICA EN PACIENTE CON LP/H**

La desproporción facial es algo comúnmente observado en pacientes con LP/H. Esta dismorfología es parcialmente causada por el inherente defecto, la hipoplasia del tejido adyacente a la fisura, y el efecto de la fisura en el subsecuente desarrollo. Los pacientes que han sido sometidos a la reparación de la fisura palatina durante la infancia, en algunas ocasiones exhiben algún grado de restricción en el crecimiento del maxilar. La literatura sugiere que esta desproporcionalidad en el crecimiento de los maxilares es la consecuencia biológica de la intervención quirúrgica previa, por el cierre de los tejidos blandos y no está relacionada a la deformidad. Algunos otros autores han reportado que la hipoplasia del maxilar es lo suficientemente severa como para producir una deformidad dentofacial clínicamente significativa con efectos negativos en el lenguaje y en la oclusión en el 25% de los casos. Esencialmente todos los pacientes que presentan una fisura que involucran el maxilar o el paladar tienen algún grado de hipoplasia que resulta en una asimetría facial. Aunque el grado de deficiencia del tercio medio facial es lo suficientemente pequeño para permitir una adecuada compensación ortodóntica. La deficiencia de soporte esquelético en la región de la fisura puede ser suficiente para justificar la cirugía y mejorar la proyección. La corrección exitosa de esta deformidad esquelética secundaria frecuentemente requiere en el tratamiento de ciertos protocolos, que incluyen cirugía ortognática en conjunción con una fase final de tratamiento ortodóntico.

La desproporción facial puede ser abordada de dos maneras: (1) osteotomía con reposición o (2) injertos óseos en el contorno. Ambas técnicas son exitosas, tienen indicaciones separadas, y son comúnmente usadas juntas en pacientes con fisuras. La osteotomía y la reposición de

la unidad están reservadas para pacientes con deficiencia de la unidad estética, tal como la maxila, la órbita, o la nariz. El injerto óseo es comúnmente usado para alterar la morfología de la unidad esquelética, que puede estar en una posición adecuada pero con una forma pobre.

La mayoría de los pacientes con fisura son sometidos a injertos óseos del maxilar y del paladar fisurado en un tiempo adecuado del desarrollo. Este procedimiento proporciona una matriz ósea para la erupción de los dientes permanentes, establece continuidad del piso nasal y el maxilar, cierra la fistula oronasal residual, y estabiliza la premaxila en casos de LP/H bilateral. Cuando esto ocurre, la cirugía de avance del tercio medio facial es relativamente sencilla. Desafortunadamente algunos pacientes pueden no haber tenido un exitoso procedimiento de injerto óseo de modo que la fistula, en el sitio fisurado y los defectos esqueléticos permanecen.

En pacientes que no han sido beneficiados con un injerto óseo previo, la situación es más compleja. En ambas circunstancias, deben seguirse los principios generales en el diseño del colgajo para el avance maxilar, lo que asegura una adecuada perfusión al maxilar movilizado. El avance maxilar en presencia de una fisura es diferente en aquellos pacientes sin esta malformación, debido a la ausencia de tejido y a los efectos de las múltiples cirugías previas para cerrar el defecto. La perfusión de la maxila movilizada es de los vasos que provienen de los tejidos blandos suprayacentes, predominantemente de los tejidos del paladar. En los pacientes fisurados este tejido está comúnmente cicatrizado y fibrótico por lo que se debe tener cuidado en el diseño de las incisiones para realizar la osteotomía. Con pocas excepciones, casi todos se pueden tratar con osteotomía LeFort I a través de una incisión circumvestibular y fractura descendente. Para personas con una severa cicatriz en el paladar, personas que ya han sido sujetas a una reparación palatal, y personas con LP/H bilateral, debe mantenerse un pedículo bucal

anterior para proporcionar una adecuada perfusión al segmento premaxilar movilizado.

La incisión se realiza en la zona cigomaticomaxilar en ambos lados, a nivel del pliegue mucobucal. La disección subperiostica expone la pared lateral de la maxila desde la apertura piriforme a la articulación pterigomaxilar, y del alvéolo sobre las raíces de los dientes, hasta el borde orbital inferior. La amplia exposición permite una excelente visualización de toda la osteotomía. La movilización del tercio medio se logra por medio de la fractura y tracción anterior. Para la mayoría de los pacientes con fisura, el área de gran resistencia para la movilización del maxilar es la porción vertical de los huesos palatinos. En aquellos pacientes que no han tenido un injerto de hueso previo, las fistulas oronasales residuales son comunes. Además, los pacientes que han sido sometidos a cirugías gingivales en la infancia pueden carecer de volumen óseo necesario para el soporte del canino y los laterales por lo tanto pueden presentar fistulas residuales. El diseño de la incisión que se debe utilizar, debe permitir un cierre simultáneo de la fístula.

Algunas veces se intenta segmentar el maxilar de los pacientes fisurados para mejorar la relación oclusal.

Existen tres importantes razones para el uso de injertos óseos cuando se realiza el avance del tercio medio facial. Los injertos óseos pueden ser insertados dentro de los defectos y en las paredes laterales del maxilar, lo que ayuda a mantener la posición del maxilar durante la cicatrización. El injerto óseo además favorece la cicatrización ósea y reduce los riesgos de una unión fibrosa. El tercer uso de los injertos en el avance del tercio medio facial es el contornear y dar forma a la parte media de la cara. En pacientes fisurados el tercio medio no está solo reducido, sino que además presenta algún grado de malformación, y alterar la morfología esquelética es importante para mejorar la estética.

Existen muchos recursos para donar hueso, incluyendo el ilion, el cráneo, la tibia, la mandíbula, costillas, y el cigomático. El material para el injerto de elección para su uso en cirugía de fisura es siempre el hueso autógeno fresco. La cresta iliaca es usada frecuentemente para injertar los defectos residuales del maxilar y los alvéolos. El hueso esponjoso y el corticoesponjoso se usan para rellenar estos defectos.

Los injertos de hueso esponjoso generalmente pueden ser condensados dentro de los defectos del maxilar y pueden autoretenerse. Los injertos en bloque deben ser asegurado con tornillos para promover la cicatrización, reducir la resorción y reducir los riesgos de infección.

La fijación rígida permite mejorar los resultados de la cirugía esquelética. Originalmente las placas de acero inoxidable, los tornillos y posteriormente los sistemas de aleación de titanio se han utilizado en lugar de los tradicionales alambres de acero inoxidable para asegurar la posición del maxilar. Los diversos beneficios de usar fijación rígida incluyen reducir el tiempo de fijación intermaxilar y una mayor garantía de la posición del tercio medio facial durante la cicatrización<sup>17</sup>.

---



El defecto de crecimiento es una secuela que según referencias bibliográficas, oscila de 10% a 25% en pacientes aun con terapia ortopédica y obedece a diferentes causas como las genéticas o traumáticas, en el caso específico de los pacientes que presentan LP/H la cirugía para reparar esta malformación es un factor de riesgo; debido a que se ha observado que en personas sometidas a cirugía de reparación del LP/H durante la infancia, comúnmente desarrollaron: mordida cruzada posterior, hipoplasia del tercio medio facial, deficiencia maxilar en sentido anteroposterior, y transversal, además de una deficiente altura posterior y un incremento en la altura facial anterior<sup>18</sup>. Estas deficiencias, pueden ocasionar diversas alteraciones en la estabilidad del patrón y del desarrollo facial a largo plazo.

Por otro lado la literatura que hable sobre la posibilidad que tiene la mandíbula de presentar algún tipo de alteración en su morfología y posición en aquellos pacientes sometidos a cirugía para reparar el LP/H es limitada y debido a esto son pocos los estudios epidemiológicos que permitan conocer información confiable al respecto, por lo tanto:

1. ¿Cuál es la frecuencia de deformidad en la morfología y posición mandibular en pacientes con secuelas de LP/H.
  2. ¿Existirán diferencias en la frecuencia de deformidad en la posición y morfología mandibular en pacientes con secuelas de LP/H por edad y sexo.
-

## **4. JUSTIFICACIÓN**

---

Realizar un estudio cefalométrico en radiografías laterales de cráneo en una muestra de pacientes que solicitaron atención en la clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial (COMF) de la División de Estudios de Posgrado e Investigación (DEPeI) de la Facultad de Odontología (FO) que permitió conocer la frecuencia de deformidad en la morfología y posición mandibular en pacientes con secuelas de LP/H además permitió conocer la frecuencia de esta alteración por edad y sexo.

Se trató de determinar si la cirugía para la reparación del LP/H además de influir en el crecimiento del tercio medio facial también influye en la morfología y posición mandibular, ya que existen pocos (por no decir ninguno) estudios que hagan referencia a este fenómeno, y además se pudo determinar si el tratamiento quirúrgico no solo debe abarcar al maxilar si no que también a la mandíbula.

---

## **5.1 GENERAL**

Determinar la frecuencia de deformidad en la morfología y posición mandibular en una muestra de pacientes de 17 a 33 años que fueron sometidos a cirugía para corregir LP/H atendidos en la DEPel de la FO durante el periodo comprendido del 2005 al 2009.

## **5.2 ESPECÍFICOS**

1. Identificar los valores de los indicadores: (1) Ángulo Gonial Inferior (AGI); (2) Ángulo Gonion-Gnation:Silla-Nasión (AGoGn-SN); (3) Altura Facial Inferior (AFI); (4) Eje Facial (EF); (5) Ángulo del Plano Mandibular (APM); (6) Ángulo SNB (ASNB); (7) Altura Facial Posterior (AFP); (8) Altura Facial Anterior (AFA), en pacientes con LP/H.
  2. Establecer si existen diferencias en la frecuencia y tipo de deformidad en la morfología y la posición mandibular por edad y sexo en la población de estudio.
-

## **6.1 MATERIAL Y MÉTODO**

Para la realización de este estudio se recolectaron las radiografías laterales de cráneo de pacientes con LP/H corregido quirúrgicamente que solicitaron atención en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, del año 2005 al año 2009, una vez obtenidas las radiografías se seleccionó la muestra que estuvo compuesta por 14 pacientes, 10 de sexo masculino y 4 de sexo femenino de entre 17 y 33 años.

El grupo control estuvo formado por 26 radiografías laterales de cráneo, 12 del sexo femenino y 14 del sexo masculino con una edad de entre 17 y 34 años seleccionadas al azar de pacientes sin algún tipo de malformación cráneo facial que habían acudido al servicio de ortodoncia de la DEPEI para recibir atención por presentar algún grado de maloclusión; las radiografías que se utilizaron fueron aquellas que le son solicitadas inicialmente a los pacientes previo al inicio de su tratamiento ortodóntico.

Posteriormente, a cada una de las radiografías se le realizaron dos trazados cefalométricos de manera manual, con la técnica de Ricketts resumido y de Jarabak. Los puntos de referencia utilizados en los trazados fueron:

1. Punto S (Centro de la Silla Turca).
2. Punto N (Nasión).
3. ENA (Espina Nasal Anterior).

4. Punto B (Supramentalis).
5. Pg (Pogonión).
6. Gn (Gnation).
7. Men (Mentón).
8. Go (Gonión).
9. Ar (Articulare).
10. Ba (Basión).
11. XI (Centro geométrico de la rama mandibular).
12. Pt (Fisura Pterigopalatina).
13. Or (Orbital).
14. Po (Porión).
15. Pm.

Los planos de referencia fueron:

1. PLM (Plano Mandibular Go-Me).
2. PLM2 (Plano Mandibular 2 Go-Gn).
3. PF (plano de Frankfurt).
4. SN (Plano Silla-Nasión).
5. Plano Ba-N.

Se midió el valor de 8 variables, 2 lineales y 6 angulares para así poder determinar la morfología y la posición espacial de la mandíbula.

Una vez realizadas las cefalometrías se capturaron en hojas de cálculo (Excel) las medidas obtenidas de los pacientes, el sexo y la edad, posteriormente se capturaron los resultados de las cefalometrías en el programa estadístico SPSS V15 para realizar la bioestadística necesaria.

## **6.2 TIPO DE ESTUDIO**

El tipo de estudio indicado para esta investigación fue descriptivo, retrospectivo, observacional y comparativo.

## **6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Estuvo constituida por pacientes con LP/H corregido quirúrgicamente, que solicitaron atención dental en la clínica de COMF de la DEPel durante el periodo comprendido entre el 2005 y 2009, el cual formo el grupo experimental.

Además de pacientes sin malformaciones craneofaciales pero con algún tipo de maloclusión, el cual formo el grupo control.

## **6.4 MUESTRA**

Estuvo compuesta por 14 radiografías laterales de cráneo de pacientes que fueron sometidos a cirugía de reparación de LP/H intervenidos en el servicio de COMF.

También se utilizaron 26 radiografías laterales de cráneo de pacientes sin malformaciones craneofaciales que acudieron al servicio de ortodoncia de la DEPel para su atención por presentar algún tipo de maloclusión, los cuales conformaron el grupo control.

### **6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes femeninos y masculinos de 17 a 35 años.
- Pacientes que presentaban alteraciones visibles en la posición y morfología mandibular y que habían sido intervenidos quirúrgicamente para la reparación de LP/H.
- Sin haber sido sometidos a cirugía ortognática.

### **6.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Radiografías de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión pero que la calidad no sea la óptima para el trazado cefalométrico.
- Radiografías de pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

### **6.7 VARIABLES DE ESTUDIO**

Variable	Concepto	Operacionalización
Deficiencia en la morfología y la posición mandibular	Se define como una rotación de la mandíbula en sentido de las manecillas del reloj (posteroinferior) por inclinación y colocación posterior del plano mandibular	Se determinara en función a indicadores como: 1. Ángulo Gonial Inferior 2. Ángulo Go-Gn-S-N 3. Altura Facial Inferior 4. Eje Facial 5. Ángulo SNB 6. Ángulo del Plano Mandibular 7. Altura Facial Posterior 8. Altura Facial Anterior
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	En años cumplidos
Género	Categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece	Como masculino y femenino

## **6.8 VARIABLE INDEPENDIENTE Y VARIABLE DEPENDIENTE**

Independiente

Intervención quirúrgica para corregir el LP/H.

Dependiente

Deficiencia en la morfología y la posición mandibular.

## **6.9 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

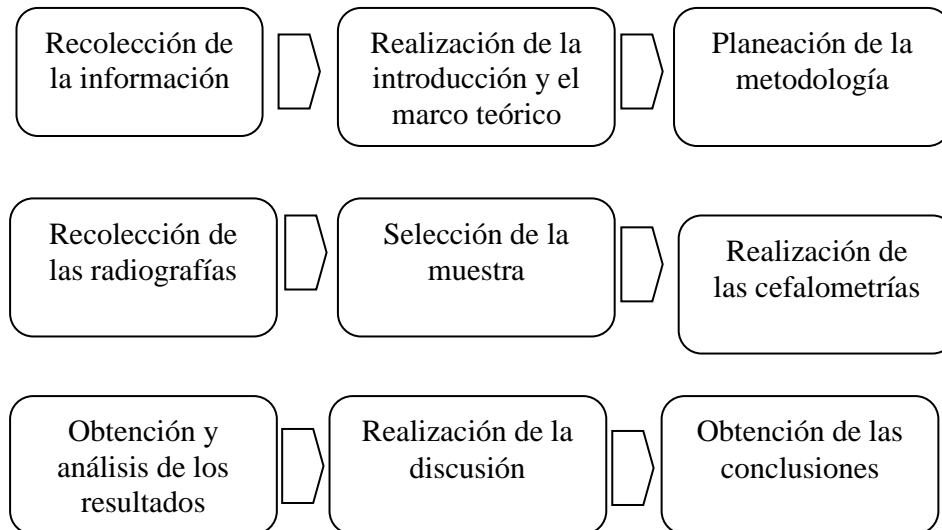
Las variables determinadas en las cefalometrías se analizaron con el programa estadístico SPSS V15 y se presentaron en función de distribuciones porcentuales, promedios, DE y valores mínimos y máximos por edad y sexo. Se determinó si las diferencias observadas son estadísticamente significativas utilizando t Student (nivel de significancia del 5%). La dependencia de la edad se determinó mediante una regresión lineal en edad.

## **6.10 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a que el estudio fue realizado en auxiliares de diagnóstico y no directamente en los pacientes no se expone a ningún tipo de riesgo directo o indirecto a los pacientes, además de no violar ningún aspecto de tipo ético.

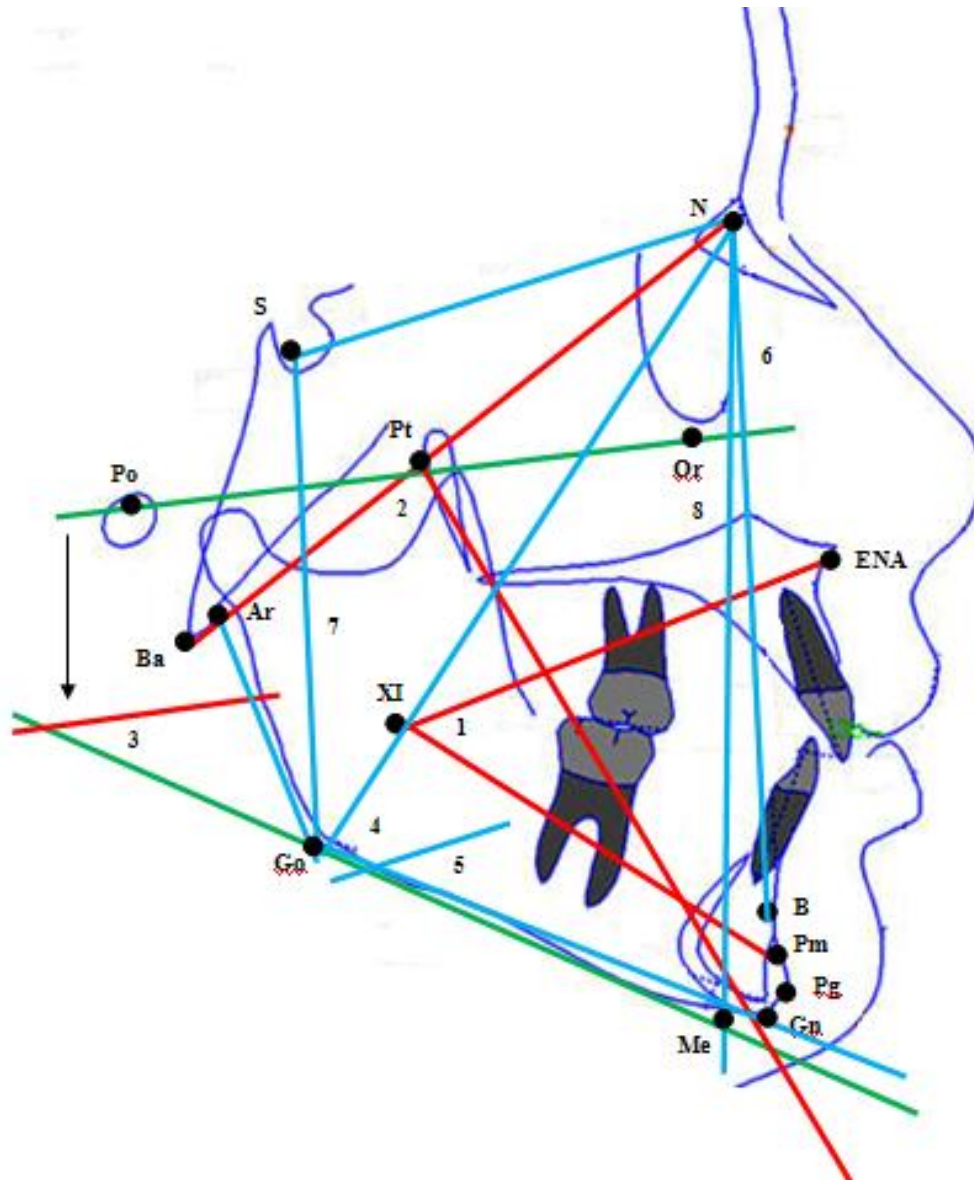


## 7. CRONOGRAMA



CALENDARIO PROVISIONAL DE ACTIVIDADES							
Actividad	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept
Recolección de la información	X	X					
Realización de la introducción y el marco teórico		X	X				
Planeación de la metodología			X				
Recolección de las radiografías			X	X			
Selección de la muestra			X	X			
Realización de las cefalometrías					X		
Obtención y análisis de los resultados					X	X	
Realización de la discusión						X	
Obtención de las conclusiones							X

## 8. DISEÑO DEL ESTUDIO



- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 7. Men (Mentón).                                  | 1. Altura Facial Inferior.      |
| 8. Go (Gonión).                                   | 2. Eje Facial.                  |
| 9. Ar (Articulare).                               | 3. Ángulo del Plano Mandibular. |
| 10. Ba (Basión).                                  | 4. Ángulo Gonial Inferior.      |
| 11. XI (Centro geométrico de la rama mandibular). | 5. Ángulo Go-Gn-S-N.            |
| 12. Pt (Fisura Pterigopalatina).                  | 6. Ángulo SNB.                  |
| 13. Or (Orbital).                                 | 7. Altura Facial Posterior.     |
| 14. Po (Porión).                                  | 8. Altura Facial Anterior.      |
| 15. Pm.   |                                 |

Paciente No.		Grupo: Experimental	
Sexo:		Edad:	
Variable	Norma	DE	Valor del Paciente
Ángulo Gonial Inferior	75°	-	
Ángulo del Plano Mandibular	26°	± 4.5°	
Altura Facial Inferior	47.0°	± 4.0°	
Eje Facial	90°	± 3.5°	
Ángulo SNB	78°	± 1°	
Altura Facial Anterior	113 mm	± 8mm	
Altura Facial Posterior	78 mm	± 7mm	
Ángulo Go-Gn a S-N	32°	-	

Paciente No.		Grupo: Control	
Sexo:		Edad:	
Variable	Norma	DE	Valor del Paciente
Ángulo Gonial Inferior	75°	-	
Ángulo del Plano Mandibular	26°	± 4.5°	
Altura Facial Inferior	47.0°	± 4.0°	
Eje Facial	90°	± 3.5°	
Ángulo SNB	78°	± 1°	
Altura Facial Anterior	113 mm	± 8mm	
Altura Facial Posterior	78 mm	± 7mm	
Ángulo Go-Gn a S-N	32°	-	

Formatos utilizados para la recolección de los valores cefalométricos en cada paciente, tanto del grupo experimental como del grupo control.

---

El estudio se realizó en 40 pacientes, 16 (40%) del sexo femenino con un rango de edad de 18 a 28 años y una edad media de  $22 \pm 4.1$  años, y 24 (60%) del sexo masculino con un rango de edad de 17 a 34 años y una edad media de  $24 \pm 6.4$  años; se observó que 25 pacientes (62.5%) fue población joven de entre 17 y 25 años de edad, y solo 6 pacientes (15%) fueron mayores de 30 años (fig. 12). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.55$ ) entre la edad de los pacientes. Para su estudio se dividió a los pacientes en dos grupos, el grupo experimental, formado por 14 pacientes con una edad media de  $22.5 \pm 5.8$  años, que fueron sometidos a cirugía correctiva de LP/H en la DEPEI de la FO, y un grupo control, formado por 26 pacientes sin malformaciones craneofaciales pero con algún tipo de maloclusión por lo cual acudieron para su atención por primera vez al servicio de Ortodoncia de la DEPEI de la FO, con una edad media de  $24 \pm 5.6$  años; usando una relación de caso:control, 1:3 en el sexo femenino, y 1:2 en el sexo masculino.

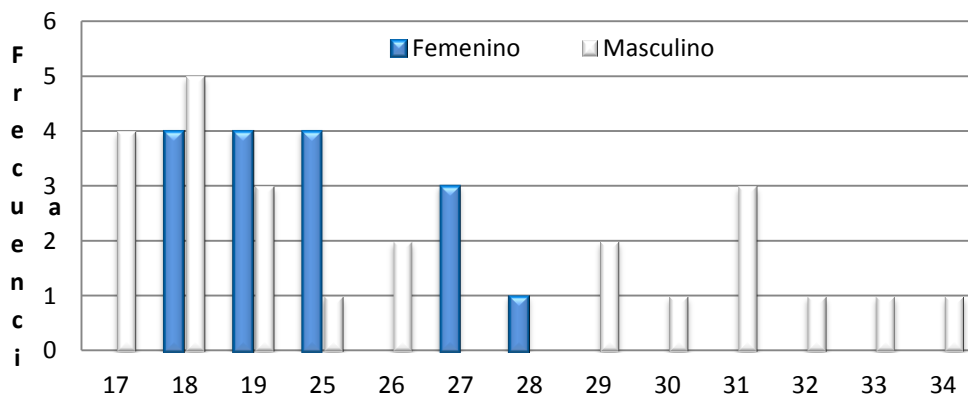


Fig. 12 Frecuencia de edad de los pacientes por género

Se determinó la posición y la morfología de la mandíbula por medio de las características y valores cefalométricos de Jarabak y Ricketts (Tab. 1). En el grupo experimental, el Ángulo Gonial Inferior (N-Go-Ime) tuvo una media de  $79, \pm 6.8^\circ$  y un error típico de  $1.8^\circ$ , a diferencia del grupo control que fue de  $73.7, \pm 6.5^\circ$  y un error típico de  $1.3^\circ$  observando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.022$ ). El Ángulo Go-Gn a S-N tuvo una media en el grupo experimental de  $39.3, \pm 7.5^\circ$  y un error típico de  $2^\circ$ , en el grupo control una media de  $31 \pm 6.3^\circ$  y un error típico de  $1.2^\circ$ , ( $p < 0.002$ ). El Ángulo SNB (S-N-B) en el grupo experimental presentó una media de  $78 \pm 5.4^\circ$ , y un error típico de  $1.4^\circ$ , en los individuos control se obtuvo una media de  $80 \pm 5.7^\circ$ , con un error típico de  $1^\circ$  sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.329$ ). En el Ángulo del Plano Mandibular (Po-Or/Go-Me) el grupo experimental tuvo una media de  $34 \pm 6.8^\circ$  y un error típico de  $1.8^\circ$ , en el grupo control se obtuvo una media de  $27.3 \pm 5.8^\circ$  y un error típico de  $1^\circ$  encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.002$ ). La Altura Facial Inferior (ENA-XI-Pm) en el grupo experimental fue de  $52 \pm 5.7^\circ$  y un error típico de  $1.5^\circ$ , y la media para el grupo control fue de  $46.2 \pm 5.6^\circ$  y un error típico de  $1^\circ$  con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.002$ ). El Eje Facial en el grupo experimental fue de  $85.6 \pm 5.7^\circ$  y un error típico de  $1.5^\circ$ , en el grupo control el valor medio fue de  $87 \pm 5.3^\circ$  con un error típico de  $1^\circ$ , sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.498$ ). En cuanto a la Altura Facial Anterior (N-línea recta al plano mandibular) para los individuos del grupo experimental la media fue de  $130 \pm 10$  mm con un error típico de  $2.8$  mm, en tanto que para el grupo control la media fue de  $127 \pm 9$  mm y un error típico de  $1.7$  mm por lo que no se observó una diferencia estadísticamente significativa, ( $p > 0.387$ ). La Altura Facial Posterior (S-Go) en el grupo de pacientes con LP/H presentó una media de  $76 \pm 7$  mm y un error típico de  $1.9$  mm, para el grupo control el valor medio fue de  $83$

$\pm 7.6$  mm y un error típico de 1.5 mm, por lo cual se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ).

**Tabla 1.** Valor medio y prueba *t* de las variables del grupo experimental y el grupo control

Variables	LP/H		Control		<i>P</i>
	Media	Desviación típ.	Media	Desviación típ.	Sig. Bilateral
Edad del paciente (años)	22.5	5.8	24	5.6	NS
Ángulo Gonial Inferior (grados)	79	6.8	73.7	6.5	0.022
Ángulo Go-Gn a S-N (grados)	39.3	7.5	31	6.3	0.002
Ángulo SNB (grados)	78	5.4	80	5.7	NS
Ángulo del Plano Mandibular (grados)	34	6.8	27.3	5.8	0.002
Eje Facial (grados)	85.6	5.7	87	5.3	NS
Altura Facial Inferior (grados)	52	5.7	46.2	5.6	0.002
Altura Facial Anterior (mm)	130	10	127	9	NS
Altura Facial Posterior (mm)	76	7	83	7.6	0.005

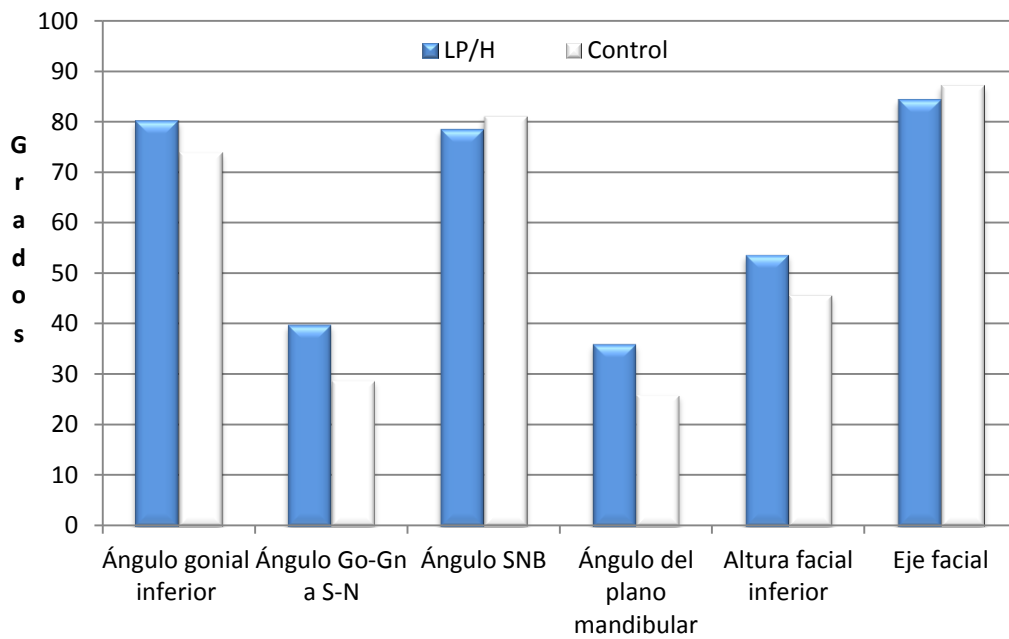
Con respecto a los resultados de las variables y el sexo de los pacientes, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el sexo femenino, excepto en el valor medio de la Altura Facial Posterior que fue de  $71.2 \pm 2.5$  mm y con error típico de 1.2 mm en el grupo experimental, mientras que en el grupo control la media fue  $77.2 \pm 3.9$  mm y un error típico de 1mm con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.007$ ) debido a que el número de muestras utilizadas no fueron suficientes, consideramos que los resultados no se puede considerar como consistentes.

En cuanto al género masculino, se encontró una diferencia estadísticamente significativamente entre el sexo y los resultados en algunas de las variables (Tab. 2) como: Ángulo Gonial Inferior ( $p < 0.048$ ), Ángulo Go-Gn a S-N ( $p < 0.003$ ), Altura Facial Posterior ( $p < 0.001$ ), Altura Facial Inferior ( $p < 0.004$ ), y Ángulo del Plano Mandibular ( $p < 0.002$ ).

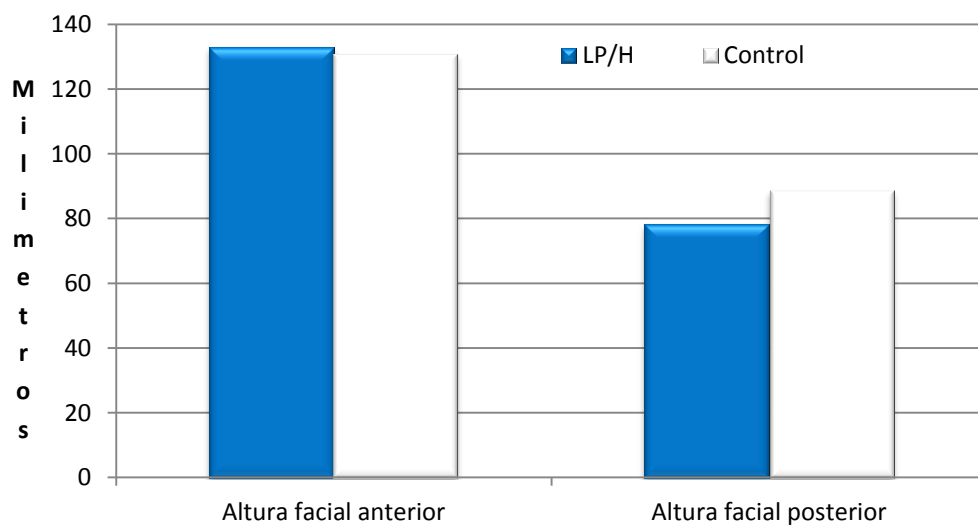
**Tabla 2.** Valor medio y prueba *t* de las variables del grupo experimental y control en el sexo masculino

Variables	LP/H		Control		<i>P</i>
	Media	Desviación típ.	Media	Desviación típ.	Sig. Bilateral
Edad del paciente (años)	23	6.4	24	6.4	0.43
Ángulo Gonial Inferior (grados)	80	7.4	74	6.2	0.048
Ángulo Go-Gn a S-N (grados)	40	8.6	29	5.1	0.003
Ángulo SNB (grados)	78	6.4	81	6.5	NS
Ángulo del Plano Mandibular (grados)	36	7.3	26	5.2	0.002

Eje Facial (grados)	84	6.2	87	5.0	NS
Altura Facial Inferior (grados)	54	6.1	46	5.3	0.004
Altura Facial Anterior (mm)	133	10	130	8.5	NS
Altura Facial Posterior (mm)	78	7.4	89	5.5	0.001



**Fig. 13** Valor medio de las variables en ángulos del grupo experimental y control del sexo masculino



**Fig. 14** Valor medio de las variables en milímetros del grupo experimental y control del sexo masculino

Diversos estudios han evaluado la morfología de la estructura facial por medio de características cefalométricas en pacientes con algún tipo de fisura facial ya sea LP/H, FPA, etc. estos estudios se han enfocado en comparar los resultados de cefalometrías en diversas poblaciones, por ejemplo, se ha comparado el protocolo quirúrgico realizado a los pacientes entre dos centros de tratamiento, o se compararon las diferencias entre pacientes operados y no operados, o pacientes afectados con pacientes sin ningún tipo de fisura como grupo control, e incluso se comparan las técnicas quirúrgicas usadas y el tamaño de la fisura, todo esto con el objetivo de encontrar una respuesta sobre si el tratamiento quirúrgico en todos sus aspectos es el causante de las alteraciones del crecimiento craneofacial, o si es la fisura per se. Aunque los resultados en estos diversos estudios son contradictorios, en el presente estudio se trato de encontrar si existe algún tipo de diferencia o alteración en cuanto a la morfología y posición de la mandíbula en aquellos pacientes con fisuras faciales sometidos a tratamiento quirúrgico comparándolos con un grupo control formado por pacientes sin afectaciones craneofaciales, pero con algún grado de maloclusión.

En cuanto a la Altura Facial Anterior, los resultados obtenidos no fueron significativos ( $p < 0.387$ ), aunque si presentaba una tendencia a estar aumentado este valor con respecto al grupo control; esto concuerda con diversos estudios<sup>20, 21, 26, 30, 34</sup> en los cuales, no se encontró una diferencia significativa entre sus grupos experimentales y sus grupos control, en aquellos estudios en los cuales se comparó pacientes con LP/H y pacientes sin malformaciones<sup>21, 34</sup> sus valores medios tuvieron una tendencia a ser mayores en sus grupos con LP/H en comparación con los



grupos control; en los estudios en los cuales se compararon pacientes con algún tipo de fisura cráneofacial tratados contra no tratados quirúrgicamente, el valor de la Altura Facial Anterior observado por ellos fue menor (desde 4 a 8 mm menos) en comparación con las medidas observadas por nosotros en los pacientes con algún tipo de fisura tratada quirúrgicamente<sup>20</sup> solo el estudio de Capelozza Filho y col. observó una tendencia a ser igual o ligeramente mayor su Altura Facial Anterior en pacientes tratados quirúrgicamente en comparación con el valor encontrado por nosotros, estas observaciones hechas por Filho lo motivaron a rechazar la hipótesis sobre el exceso de crecimiento vertical compensatorio a la deficiencia de crecimiento antero-posterior del maxilar, como promotor principal del aumento en la Altura Facial Anterior; por el contrario en un estudio<sup>22</sup> en el cual se comparó la Altura Facial Anterior de pacientes con LP/H unilateral con el valor de esta medida en pacientes sin fisuras se encontró una diferencia significativa sin embargo el valor encontrado por el fue de 113 mm, 17 mm menos que lo observado por nosotros, aunque su valor si fue mayor en comparación al de su grupo control, posteriormente en un estudio llevado a cabo por da Silva Filho 7 años después, encontró un aumento en la Altura Facial Anterior en aquellos pacientes tratados quirúrgicamente al compararlos con pacientes con fisuras sin ser tratadas, de hecho el valor que el manifiesta en su estudio solo varia 0.58 mm con el valor observado por nosotros a pesar de no coincidir ambos estudios en su diseño, por lo cual creemos que la hipótesis sobre el exceso en el crecimiento vertical de la mandíbula de tipo compensatorio es correcto, esto apoyado por la tendencia que presentó nuestro grupo experimental a tener una Altura Facial Anterior aumentada y al hecho de que los valores de algunas otras variables (Altura Facial Inferior, Ángulo Gonial Inferior, Ángulo del Plano Mandibular) que se verán más adelante nos reflejan esta tendencia al crecimiento vertical mandibular y que además es mencionado por otros estudios<sup>19, 20, 26, 27</sup>, lo cual contradice a lo dicho por Capelozza Filho en su estudio.

La Altura Facial Posterior, presentó resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.005$ ) lo que fue contrario en otros estudios<sup>19, 20, 21, 23, 25, 26, 30</sup> en los cuales no se encontró una marcada disminución de la Altura Facial Posterior en el grupo de pacientes que presentaban algún tipo de fisura tratada quirúrgicamente, de hecho da Silva y col. mencionan en su estudio que la Altura Facial Posterior tiende a aumentar en aquellos pacientes tratados quirúrgicamente cuando se les compara con los pacientes que no recibieron atención quirúrgica; en estudios en los cuales se comparaba a pacientes fisurados tratados quirúrgicamente con pacientes normales, además de no encontrarse diferencias significativas si se observó una tendencia a ser menor en los pacientes con malformaciones<sup>19, 21, 23</sup> y sus valores fueron mucho menores a los observados en el presente estudio. En estudios en los cuales se comparó pacientes fisurados tratados y no tratados quirúrgicamente<sup>20, 25, 26</sup> se observó que los pacientes operados presentaban valores similares de este ángulo con los observados por nosotros. Solo un estudio revisado<sup>22</sup> encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con LP/H y pacientes normales, la cual presentaba una disminución de 5 mm en su grupo experimental, mientras que en nuestros resultados se observó una disminución de 7 mm en el grupo experimental en comparación al grupo control. da Silva y col. mencionan que el valor de esta variable aumenta en los pacientes con LP/H unilateral tratado quirúrgicamente a pesar de observar este aumento sus resultados solo variaron  $\pm 1$  mm con respecto a nuestro valor en los pacientes operados. A pesar de no haber una diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de los estudios se observa una tendencia a la disminución de la Altura Facial Posterior al igual que en este estudio en el cual la disminución fue significativa en los pacientes con LP/H.

En el Ángulo Gonial Inferior se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.022$ ), ya que se encontraba aumentado  $5.37^\circ$  en los pacientes con fisura; cabe destacar que esta variable fue medida de manera específica, ya que se tomó en cuenta el ángulo formado entre el punto N-Go-Gn a diferencia de la mayoría de los estudios que solo tomaron en cuenta el ángulo gonial total del punto Ar-Go-Me<sup>20, 21, 22, 25, 26, 27</sup> o Ar-Go-Gn<sup>24, 28</sup>. En estudios en los cuales solo se tomó en cuenta el ángulo gonial total no se encontró una diferencia significativa en esta variable<sup>20, 21, 24, 25, 26, 28</sup>. Solo tres estudios<sup>19, 22, 27</sup> encontraron diferencias estadísticamente significativas, con un ángulo gonial total aumentado en aquellos pacientes con LP/H, este aumento del ángulo gonial es el resultado de una rotación postero-inferior del plano mandibular y un plano mandibular marcadamente inclinado con respecto a la base de cráneo<sup>19, 21, 22, 23, 24</sup>. Östürk & Cura y Swennen y col. refieren que una de las probables causas de la rotación postero-inferior de la mandíbula es la obstrucción nasal que llegan a presentar estos pacientes, lo que conlleva a una respiración oral compensatoria, y por ende el paciente permanece constantemente con la cavidad oral abierta.

El Ángulo SNB se mostró sin diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo control ( $p < 0.329$ ), de la misma manera que los resultados mostrados por otros estudios<sup>22, 23</sup>, en los cuales se comparaban pacientes con L/PH unilateral con pacientes normales, sin embargo en estos estudios solo hubo una diferencia de  $3^\circ$  menos en el valor de su ángulo en comparación con el nuestro. En otros estudios en los cuales se comparaba pacientes con LP/H operados y no operados<sup>20, 24, 25, 26</sup>, el valor tenía una tendencia a ser menor en los pacientes operados en comparación a los pacientes no operados; entre pacientes con LP/H tratados quirúrgicamente con diferentes protocolos o técnicas quirúrgicas<sup>28, 30</sup> no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero cabe destacar que en 3 estudios<sup>20, 24, 26</sup> los resultados del Ángulo SNB tenían una ligera tendencia a ser menor. En otros

estudios<sup>19, 21, 27, 31, 32, 34</sup> si se encontró una diferencia estadísticamente significativa en este ángulo; por ejemplo, en estudios que evaluaron las diferencias entre pacientes con LP/H y pacientes sanos<sup>19, 21, 27, 32, 34</sup> se encontró que el valor de este ángulo fue de 3° a 6 ° menos que el valor observado por nosotros; solo un estudio<sup>31</sup> en el cual se comparaba los valores cefalométricos en 2 protocolos quirúrgicos para tratar pacientes con LP/H unilateral, en uno de los grupos de pacientes no hubo diferencia entre su valor y el nuestro, en el segundo grupo tratado con otro protocolo tuvo un valor de 4.5° menor que lo observado por nosotros. A pesar de no haber diferencia significativas en nuestro estudio si observamos una ligera tendencia a ser menor el valor de este ángulo en los pacientes afectados con LP/H lo que nos refleja una pequeña tendencia de la mandíbula a estar retruida con respecto a la base de cráneo, esto es ayudado por la gran inclinación del plano mandibular debido a la tendencia de crecimiento vertical anterior y la disminución de la Altura Facial Posterior observado en el presente estudio, lo cual es concordante con el estudio de Swennen y col. en el cual mencionan que el grado de retrognatismo mandibular esta en relación con el grado de rotación posterior del plano mandibular y hay que recordar que en el presente estudio el Ángulo Gonial Inferior nos revelo una inclinación del cuerpo mandibular muy marcada lo que produce una mayor tendencia a la rotación posterior de la mandíbula aunque no haya sido significativa al compararla con el grupo control, además Bishara en su estudio, menciona que la posición posterior de la mandíbula no solo se observa en pacientes con reparación quirúrgica de algún tipo de fisura sino que además, también se observa en aquellos pacientes no sometidos a ningún tipo de tratamiento quirúrgico para reparar esta malformación.

El Ángulo GoGn-SN en nuestro estudio tuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.002$ ) y su valor fue de 39.3°, mientras que en el estudio de Vora y Joshi si observaron diferencias estadísticamente significativas con un valor de 34.9° y aunque fue 4.42°

menos que nuestro resultado, su valor estuvo aumentado en comparación con su grupo control formado por pacientes sin LP/H al igual que el presente estudio, y manifiestan que este aumento refleja un mayor crecimiento vertical de la parte anterior de la mandíbula, además de que en su estudio encontraron un ángulo gonial total aumentado que confirma el crecimiento vertical de la mandíbula, lo cual coincide con este estudio en donde también se observó un aumento del Ángulo Gonial Inferior. Por el contrario otros estudios en los que se compara y se evalúa este ángulo entre pacientes con algún tipo de fisura tratados y no tratados quirúrgicamente<sup>20, 25, 26</sup> no se encontró una diferencia significativa entre uno y otro grupo, sin embargo, estos estudios observaron una tendencia al aumento de este ángulo en pacientes tratados quirúrgicamente como los individuos de este estudio, y el valor de este ángulo en sus estudios fue casi igual o considerablemente menor al nuestro (de 2 a 8 grados menor). En un estudio posterior de da Silva Filho y col y de Daskalogiannakis y col. en el que se comparaba valores cefalométricos en pacientes con LP/H tratados con diferentes protocolos, se observó un valor con respecto a lo encontrado por nosotros mucho menor que era de 35° y 33° respectivamente; a pesar de estas diferencias, los valores observados por los estudios antes mencionados, tenían una tendencia al aumento en pacientes con malformaciones craneofaciales tratadas quirúrgicamente, con respecto a los valores establecidos como normales en la literatura.

La Altura Facial Inferior, presentó un aumento en los valores al compararlos con el grupo control, esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.002$ ), nos indica que la mandíbula no solo se encuentra con un plano muy inclinado con respecto a la base de cráneo si no que también con respecto al maxilar; los resultados observados, coinciden con los datos de Casal y col., en el cual dividió a los individuos experimentales en 4 grupos en base a la extensión de la fisura, el primer grupo estuvo compuesto por pacientes que presentaban fisura labial, el segundo,

pacientes con fisura palatina aislada, el tercero eran pacientes con labio y paladar hendido unilateral y el último pacientes con labio y paladar hendido bilateral, los cuatro grupos habían sido sometidos a cirugía para reparar sus respectivas malformaciones y los comparó con un grupo control formado por pacientes sin ningún tipo de fisura, y encontró que, únicamente los pacientes con tratamiento quirúrgico para corregir el labio y paladar hendido unilateral presentaban un aumento significativo de la Altura Facial Inferior, en comparación con el grupo control, además observamos que los valores de este ángulo en su estudio fueron por mucho menores a nuestro estudio, sus valores fueron de 41° a 43° contra los 52 grados observados por nosotros. Este incremento viene a confirmar lo mencionado anteriormente que la mandíbula toma una posición posterior por la rotación a favor de las manecillas del reloj del cuerpo mandibular, dado por la tendencia al crecimiento vertical anterior principalmente de la mandíbula.

El Eje Facial no presentó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo control ( $p < 0.498$ ), aunque se debe señalar que el valor de este ángulo fue 1.28° menor en el grupo de pacientes con LP/H; este resultado también lo observo Casal y col. en su trabajo ya que no encontró alguna diferencia estadísticamente significativa en sus grupos experimentales, pero también observó un ligero decremento del valor de este ángulo en comparación con el valor del grupo control. Esto nos indica que en los pacientes con LP/H existe una ligera tendencia a presentar una mandíbula en una posición retrognática con respecto a la base del cráneo, lo cual es confirmado por la disminución aunque no significativa del Ángulo SNB; esta tendencia es secundaria al pronunciado grado de rotación posteroinferior del plano mandibular como lo menciona Swennen y col. Fudajel en su estudio, menciona que una de las probables causas de esta posición más retrognata, es debida a una colocación más posterior de la Articulación temporomandibular, por el contrario en el presente estudio se cree que

esta tendencia retrognata es debida de manera primaria al pronunciado plano mandibular provocado por una rotación posterior-inferior de la mandíbula.

Casal y col. observaron que el Ángulo del Plano Mandibular no presentaba diferencias significativas al comparar sus grupos experimentales (LP/H unilateral, LP/H bilateral, FL y FPA) con su grupos control de pacientes sin malformaciones, aunque si observó que el valor de este ángulo se encontraba incrementado en tres de sus cuatro grupos, excepto por el grupo de pacientes con LP/H bilateral que en este caso se encontraba disminuido en comparación al valor de su grupo control, contrario a lo que indica el estudio de Casal, en el presente estudio si se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo control ( $p < 0.002$ ), lo cual es de esperarse debido a la tendencia de la mandíbula a tener un plano muy inclinado con respecto a la base de cráneo y reflejado por el aumento en el Ángulo Gonial Inferior, el Ángulo del Plano Mandibular y la Altura Facial Inferior.

## 11. CONCLUSIONES

---

1. Los indicadores que reflejan la morfología y la posición mandibular estuvieron alterados en la totalidad de los individuos de 17 a 33 años que fueron sometidos a cirugía para corregir el Labio y Paladar Hendido, ya que 5 de los 8 indicadores presentaron diferencia estadísticamente significativas (Ángulo Gonial Inferior, Ángulo Go-Gn a S-N, Ángulo del Plano Mandibular, Altura Facial Inferior, Altura Facial Posterior) en comparación al grupo control y los 3 indicadores que no presentaron diferencias significativas (Ángulo SNB, Eje Facial, Altura Facial Anterior) tuvieron una tendencia a estar alteradas.

2. Los valores de los indicadores fueron:

Altura Facial Posterior:	76.1 mm
Altura Facial Anterior:	130.1 mm
Altura Facial Inferior:	52.5°
Eje Facial:	85.7°
Ángulo del Plano Mandibular:	34.5°
Ángulo SNB:	78.4°
Ángulo Go-Gn a S-N:	39.4°
Ángulo Gonial Inferior:	79.1°

3. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la posición y morfología mandibular en relación a la edad y en relación al sexo femenino, este último debido a que el número de muestras utilizadas no fueron suficientes y consideramos que los



resultados no se pueden considerar como consistentes. En cuanto al sexo masculino, en la totalidad de los pacientes se observó alteración en la posición y morfología mandibular ya que 5 de los 8 indicadores presentaron diferencias significativas (Ángulo Gonial Inferior, Ángulo Go-Gn a S-N, Ángulo del Plano Mandibular, Altura Facial Inferior, Altura Facial Posterior) y los 3 indicadores restantes sin diferencias significativas (Ángulo SNB, Eje Facial, Altura Facial Anterior) presentaron una tendencia a estar alterados en relación al grupo control.

Los resultados reflejaron una deficiencia de crecimiento posterior, un plano mandibular con rotación postero-inferior (favor de las manecillas del reloj), con una ligera retrusión en relación a la base de cráneo y al maxilar, estas son características observadas en pacientes con una tendencia al crecimiento de tipo vertical; lo cual nos indica que los pacientes con LP/H tratados quirúrgicamente presentan alteración en la morfología y posición mandibular en comparación a los pacientes sin malformaciones craneofaciales pero con algún tipo de alteración oclusal.

Además de que las alteraciones en los indicadores están presentes en individuos con LP/H, estas se encuentran en mayor grado, por otra parte si comparamos los resultados de los individuos con LP/H con lo que la literatura ha establecido como “normal” las alteraciones cefalométricas de la mandíbula son mucho mayores.

Las alteraciones cefalométricas observadas en la posición y morfología de la mandíbula nos indica que cuando se realiza el procedimiento quirúrgico ortognático para corregir la deficiencia de crecimiento maxilar también la mandíbula debe ser reubicada a una mejor y más estable posición, ya que, cuando se realiza la osteotomía LeFort, el maxilar se coloca en relación y sobre una mandíbula alterada en su posición, por consiguiente el maxilar se ubica en una situación inestable

(rotada poster-inferiormente) y las fuerzas musculares nocivas hacen que el maxilar regrese a su posición inicial (deficiencia antero-posterior), por lo cual la planeación quirúrgica para corregir las secuelas del LP/H deben incluir no solo el maxilar si no también la mandíbula, por presentar alteraciones cefalométricas en su morfología y posición. Si la corrección quirúrgica abarca tanto al maxilar como a la mandíbula ambos se encontraran en una mejor y más estable situación con respecto a la base de cráneo.

1. Rincón A. G., Chacin B., Marón E., et al. Diagnóstico prenatal de las hendiduras labiopalatinas. Acta Odontológica Venezolana 2006; 44: 199-405.
2. Padrón A. L., Achirica M., Collado M. A. Caracterización de una población pediátrica con labio y paladar hendidos. Cirugía y Cirujanos 2006; 74: 159-166.
3. Habbaby, A. N. Enfoque integral del niño con fisura labiopalatina. Médica Panamericana, Buenos Aires; México 2000.
4. Wyszynski D. F. Cleft lip and palate: from origin to treatment. Oxford university press, Oxford 2002. 5-48, 159-175.
5. Carlson, B. M. Embriología humana y biología del desarrollo. 3ª Ed, Elsevier, Madrid, 2005. pp 321-328.
6. Moore K. L., Persaud T. V. Embriología clínica: el desarrollo del ser humano, Elsevier, Madrid, 2004. pp 208-215.
7. Lie R. T., Wilcox A. J., Taylor J., et al. Maternal smoking and oral clefts the role of detoxification pathway genes. Epidemiology 2008; 19: 606-615.
8. Shaw G. M., Carmichael S. L., Vollset S. E., et al. Mid-pregnancy cotinine and risks of orofacial clefts and neural tube defects. The Journal of Pediatrics 2009; 154: 17-19.
9. Romitti P. A., Sun L., Honein M. A., et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. American Journal of Epidemiology 2007; 166: 775-785.

10. Johansen A. M., Lie R. T., Wilcox A. J., et al. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population based case-control study in Norway. American Journal of Epidemiology 2008;167: 1164–1170.
11. Wilcox A. J., Lie R. T., Solvoll K., et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study (2007), <http://www.bmj.com/cgi/reprint/334/7591/464>. 2009.
12. Carinci F., et al, Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: An update. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2007, doi:10.1016/j.ijporl.2007.06.007.
13. McMillan J. A., Feigin D. C., Jones M. D. Oski's Pediatrics: Principles and Practice. 4<sup>a</sup>. Ed, Lippincott Williams & Wilkins (LWW), Baltimore, 2006, 469-470.
14. Tresserra L. Ll. Tratamiento del labio leporino y fisura palatina. Jims, Barcelona, 1977.
15. Berkowitz S. Cleft lip and palate: diagnosis and management. 2<sup>a</sup>. Ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Nueva York, 2006. 225-233.
16. Turvey T. A., Katherine W. L., Fonseca R. J. Facial clefts and craniosynostosis: principles and management. W. B. Saunders, Filadelfia 1996. 29-33.
17. Turvey T. A., Ruiz R. L., Costello B. J. Surgical correction of midface deficiency in cleft lip and palate malformation. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2002; 14: 491-507.
18. Wolford L. M., Serra D. C., Cottrell D. A., et al. Orthognatic surgery in the young cleft patient: preliminary study on subsequent facial growth. J Oral Maxillofac Surg, 2008; 66: 2524-2536.
19. Swennem G., Berten J. L., Kramer F. J., et al. Mandibular morphology in unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2004; 41: 403-409.
20. da Silva O. G., Corrêa A. D., Capelozza L. Mandibular morphology and spatial position in patients with clefts: intrinsic or iatrogenic?. Cleft Palate Craniofac J 1992; 29: 369-375.

21. Fudalej P., Obloj B., Dudkiewicz Z., et al. Mandibular morphology and spatial position following one-stage simultaneous repair of complete unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2008; 45: 272-277.
22. Öztürk Y., Cura N. Examination of craniofacial morphology in children with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 1996; 33: 33-36.
23. Kulewicz M., Dudkiewicz Z. Craniofacial morphological outcome following treatment with three different surgical protocols for complete unilateral cleft lip and palate: a preliminary study. J Oral Maxillofac Surg 2010; 39: 122-128.
24. Liao Y., Mars M. Long-term effects of lip repair on dentofacial morphology in patients with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2005; 42: 526-532.
25. da Silva O. G., Valladares J., Capelloza L., et al. Influence of lip repair on craniofacial morphology of patients with complete bilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2003; 40: 144-153.
26. Capelloza L., Correo A. D., da Silva O. G. Isolated influences of lip and palate surgery on facial growth: comparison of operated and unoperated male adults with UCLP. Cleft Palate Craniofac J 1996; 33: 51-56.
27. Vora J. M., Joshi M. R. Mandibular growth in surgically repaired cleft lip and cleft palate individuals. Angle Orthod 1977; 47: 304-312.
28. da Silva O. G., Calvano F., Guedes A., et al. Craniofacial morphology in children with complete unilateral cleft lip and palate: a comparison of two surgical protocols. Angle Orthod 2001; 71: 274-284.
29. Casal C., Rivera A., Rubio G., et al. Examination of craniofacial morphology in 10-month to 5-year-old Children with cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 1997; 34: 490-497.

30. Roberts D., Semn G., Hathron I., et al. Facial growth in patients with unilateral clefts of the lip and palate: a two-centers study. Cleft Palate Craniofac J 1996; 33: 489-493.
31. Daskalogiannakis J., Dijkman G., Kuijpers A. M., et al. Comparison of facial morphology in two populations with complete unilateral cleft lip and palate from two different centers. Cleft Palate Craniofac J 2006; 43: 471-476.
32. Trotman C. A., Ross R. B. Craniofacial growth in bilateral cleft lip and palate: ages six years to adulthood. Cleft Palate Craniofac J 1993; 30: 261-273.
33. Heidbüchel K. L. W. M., Kuijpers A. M., Freihofer H. P. M. Facial growth in patients with bilateral cleft lip and palate: a cephalometric study. Cleft Palate Craniofac J 1994; 31: 210-216.
34. Bishara S. E. Cephalometric evaluation of facial growth in operated and non-operated individuals with isolated clefts of the palate. Cleft Palate Craniofac J 1973; 10: 239-246.