



INJERTO ÓSEO ALVEOLAR SECUNDARIO EN FISURAS MAXILOPALATINAS.

**Monografía para la obtención del Título de Especialidad en
Cirugía y Traumatología Oral Y Maxilofacial**

**Residente: Dra. Andrea Amparo Arriagada Cornejo
Docente guía: Dr. Juan Celso Mangili Gogoy**

**VALPARAÍSO – CHILE
2018**

Profesor Guía
Dr. Juan Celso Mangili Godoy

Unidad de fisurados Hospital Gustavo Fricke

Agradecimientos

A mi familia por apoyarme, impulsarme, contenerme y enseñarme que con perseverancia y motivación todo se puede lograr. Que sin ellos nada de esto sería posible.

A Rodrigo Bravo, mi novio que todos esos viajes desde Chiloé valdrán la pena, por apoyarme incondicionalmente bajo las presiones académicas y emocionales, por siempre sacarme una sonrisa y por impulsarme en todo momento a que todo lo puedo.

A Dr. Rodrigo Fariña por ser un ejemplo a seguir en cuanto a su profesionalismo, conocimiento, ingenio, trato hacia el paciente, energía insuperable y por sobre todo creer, alentar, apoyar a todos sus becados y meritantes... gracias totales.

A Dr. Pablo Cortés por su entusiasmo, profesionalismo, preocupación por nuestros pacientes, enseñarme a ser resolutiva y sobre todo por su incondicional contención.

Al Dr. Mangili por guiarme en esta monografía y enseñarme la complejidad del tratamiento de los pacientes fisurados.

A Soledad por impulsarnos siempre a perseguir nuestros sueños, nuestras metas, a defendernos ante cualquier circunstancia y por su gran lealtad.

A mis compañeros que en estos 3 años nos hemos apoyado incondicionalmente y sin ustedes no hubiese sido lo mismo.

A mis amigas por entender tantas ausencias y por siempre alentarme.
Y finalmente a la vida por tener lo que tengo hoy...

INDICE

Introducción	1
Objetivos	3
Marco teórico	4
Injerto óseo alveolar secundario	16
Nuevas tendencias de regeneración ósea y tisular	26
Técnica quirúrgica	36
Discusión	40
Conclusiones.....	42
Resumen	43
Sugerencias.....	44
Anexos.....	45
Bibliografía	54

INTRODUCCIÓN

El injerto óseo alveolar es una parte integral en la corrección de la interrupción del arco alveolar en pacientes con fisuras labiomaxilopalatinas. A menudo se incluyen dentro de una combinación de tratamientos, el injerto alveolar debe ser conducido de una manera técnicamente efectiva y en la etapa apropiada del desarrollo con el fin de maximizar el resultado, evitar la morbilidad y reintervenciones quirúrgicas. A pesar de que no todo está claro con respecto a este procedimiento, la investigación continua y la experiencia ha proporcionado varias ideas clave.

El tiempo para el injerto óseo parece ser óptimo entre el término del crecimiento maxilar y la erupción del canino (generalmente entre los 8 y 10 años de edad).

Una coordinación y planificación adecuada entre el cirujano maxilofacial y el ortodoncista es necesaria para realizar una corrección del defecto alveolar, no solo a la restauración de la continuidad del arco dental, si no también al soporte de la base nasal, estabilizar el maxilar y restaurar el volumen del labio.

Debemos tener en cuenta la naturaleza tridimensional del defecto para ayudar a corregir de forma efectiva el defecto en una posición anatómicamente correcta. La optimización del tejido blando, el hueso y condiciones periodontales adyacentes a la fisura ayuda a maximizar la probabilidad de éxito. Una correcta planificación en conjunto con una cirugía óptima permite evitar procedimientos innecesarios.

Las consecuencias derivadas de las fisuras orofaciales son a nivel estético, auditivo, de habla, lenguaje, cognitivo, psicológico, social, por lo cual es fundamental el manejo multidisciplinario, que incluya enfermería, cirujanos plásticos e infantiles, maxilofaciales, otorrinolaringólogos, fonaudiólogos, genetistas, psicólogos, odontopediatras, ortodoncistas, ginecólogos ecografistas, kinesiólogos, entre otros (Duffy et al., 2000) y abordar aspectos del proceso patológico que no sólo abordan la anormalidad estética, si no también la funcional y alteraciones psicológicas que indudablemente se producen.

La gran cantidad de modalidades de tratamiento deben ser conducidos de una manera técnicamente efectiva y en la etapa apropiada del desarrollo del niño para maximizar la función y estética del paciente; y así evitar la morbilidad innecesaria y alteraciones del crecimiento.

En ésta monografía nos enfocaremos en la técnica quirúrgica actual para el cierre de fisuras maxilopalatinas y las nuevas tendencias de regeneración tisular y ósea.

Objetivos

- *Describir generalidades de los pacientes fisurados en cuanto a la embriología, clínica, incidencia, etiología diagnóstico y su clasificación.*
- *Mostrar el protocolo de cirugías en fisurados del Hospital Gustavo Fricke*
- *Describir el protocolo de tratamiento para injertos óseos secundarios: indicaciones, limitaciones, expansión maxilar, posición diente canino, materiales de injerto y nuevas tendencias de regeneración y complicaciones.*
- *Exponer nuevas tendencias de regeneración tisular y ósea.*

Marco Teórico

La formación de la cara y la cavidad bucal se produce a través de una serie de complejos y delicados movimientos y fusiones de los procesos maxilares y nasales que tienen lugar durante la cuarta y octava semana de desarrollo embrionario. La cara crece gracias al desarrollo de cinco procesos faciales: uno frontonasal, dos maxilares, y dos mandibulares. A menudo, éstos pueden ser alterados por factores genéticos, ambientales o de origen desconocido, dando lugar a malformaciones. Una de las más comunes son las fisuras orales. (Kademani and Tiwana, 2016)

Dentro de estas alteraciones cabe destacar el labio fisurado; embriológicamente, esta malformación se produce por una alteración de la mesodermización de los procesos nasales medios con los procesos maxilares; ambos implicados en el correcto desarrollo de esta estructura anatómica. Los procesos maxilares crecen simultáneamente en dirección medial, comprimiendo los procesos nasales hacia la línea media. En una etapa posterior queda cubierta la hendidura que se encuentra entre el proceso nasal interno y el maxilar, y ambos procesos se fusionan. Como consecuencia, el labio superior se forma por los dos procesos nasales internos y los dos procesos maxilares. Clínicamente, esta alteración en el desarrollo puede variar desde una pequeña fisura hasta una división completa del labio que alcance el orificio nasal. (Santiago et al., 2014)

Otra de las fisuras orales más comunes es el paladar fisurado; embriológicamente se produce por una falta de fusión de los procesos palatinos laterales entre sí o bien con el tabique nasal o con el paladar primario. Las crestas palatinas derivadas de los procesos maxilares se fusionan entre sí la séptima semana de desarrollo dando lugar al paladar secundario. Hacia delante, las crestas se fusionan con el paladar primitivo dejando como línea divisoria entre ambos paladares el agujero incisivo. (Weissler et al., 2016)

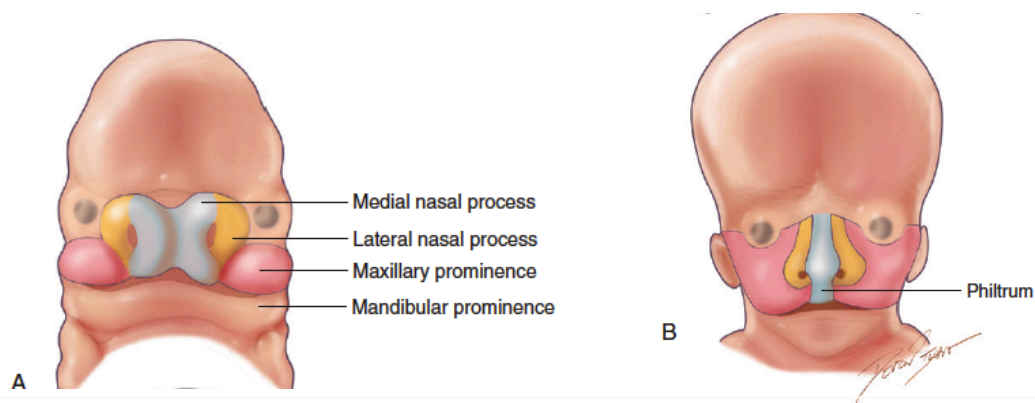


Figura 1: Desarrollo facial. A, un total de cinco prominencias alrededor del estomodeo: una prominencia frontonasal, a partir de la cual se derivan procesos nasales mediales y laterales, dos prominencias maxilares, y dos prominencias mandibulares. B, Crecimiento diferencial de éstas prominencias dan como resultado la formación del rostro.

Clínicamente el paladar fisurado puede afectar sólo la úvula dando el aspecto de cola de pez o extenderse al paladar blando y duro; estableciéndose una comunicación entre la cavidad bucal y la nasal (Kademani and Tiwana, 2016). Cuando ambas malformaciones descritas anteriormente se presentan de forma conjunta, hablamos de fisuras labio palatinas; en las cuales parte del tratamiento quirúrgico es el cierre de la fisura maxilopalatina con injerto óseo y será objeto de la presente monografía.

Las incidencia de las fisuras orofaciales se presentan en promedio en 1 de cada 700 recién nacidos vivos, incluyendo la fisura labial aislada, la fisura palatina aislada y la fisura labiopalatina uni o bilateral. Se presenta una mayor frecuencia de fisura labio con o sin compromiso de paladar en países de Latinoamérica y Asia, y mayor frecuencia de fisura palatina aislada en Canadá y el norte de Europa. Mientras la fisura de labio con o sin compromiso de paladar es más frecuente en hombres, la fisura de paladar aislada es más frecuente en mujeres. (Guía GES, 2015)

Alrededor de un 66% de estos pacientes tienen fisura de labio y paladar, 23% fisura aislada de paladar, y 11% fisura aislada de labio. La fisura labial unilateral es casi ocho veces más frecuente que la bilateral, siendo dos veces más frecuente su presentación en el lado izquierdo. (Kyung and Kang, 2015)

En Chile, según el Latin American Collaborative Study of Congenital

Malformations (ECLAMC), la incidencia promedio entre el 2001 y 2010, en los hospitales participantes del estudio para la fisura de paladar fue de 0,7 por 1000 RN vivos y para la fisura de labio de 1,4 por 1000 RN vivos; no se encontró una diferencia significativa con los encontrado entre los años 1982-1994. Los factores de riesgo identificados fueron la edad materna menor a 20 años en el primer embarazo, un alto grado de etnicidad amerindia y la historia familiar de fisura orofacial. (Guía GES, 2015)

Se han descrito más de 300 síndromes asociados a fisuras labio palatinas:

- *Pierre Robin: afecta a paladar duro o blando*
- *Treacher Collins: paladar duro o blando y a veces en el labio*
- *Displasia Cleidocraneal: Paladar duro y blando*
- *Crouzon: Paladar duro y/o blando*
- *Apert: paladar blando y a veces paladar duro*
- *Van der Woude: labio con o sin paladar*
- *Síndrome Velo Cardio Facial: Paladar blando y/o duro*

Es importante la evaluación por un médico genetista para precisar el diagnóstico por la relevancia pronóstica de algunos de estos cuadros, que requieren manejo específico.

Una revisión sistemática concluyó que dentro de las fisuras orofaciales, la asociación con malformaciones es mayor en la fisura labiopalatina que en la de labio aislada (25% versus 10%) y aún mayor con la fisura palatina aislada (46%). Las alteraciones cromosómicas se vieron con mayor frecuencia cuando hay malformaciones asociadas (18% versus 1,6%). (Ensing et al., 2014)

La etiología es multifactorial, con factores genéticos y ambientales incidiendo en su aparición. En alrededor de un 20 –25% encontramos algún factor genético presente, otro 20-25% tiene antecedentes de factores ambientales (anticonvulsivantes, Vitamina A, corticoesteroides, infecciones virales 1er trimestre), y en el resto de los casos sin causa precisa. (Ensing et al., 2014)

Si bien no existen estudios que avalen la efectividad del consejo genético en reducir la reincidencia de fisuras orofaciales, en la aparición de fisuras

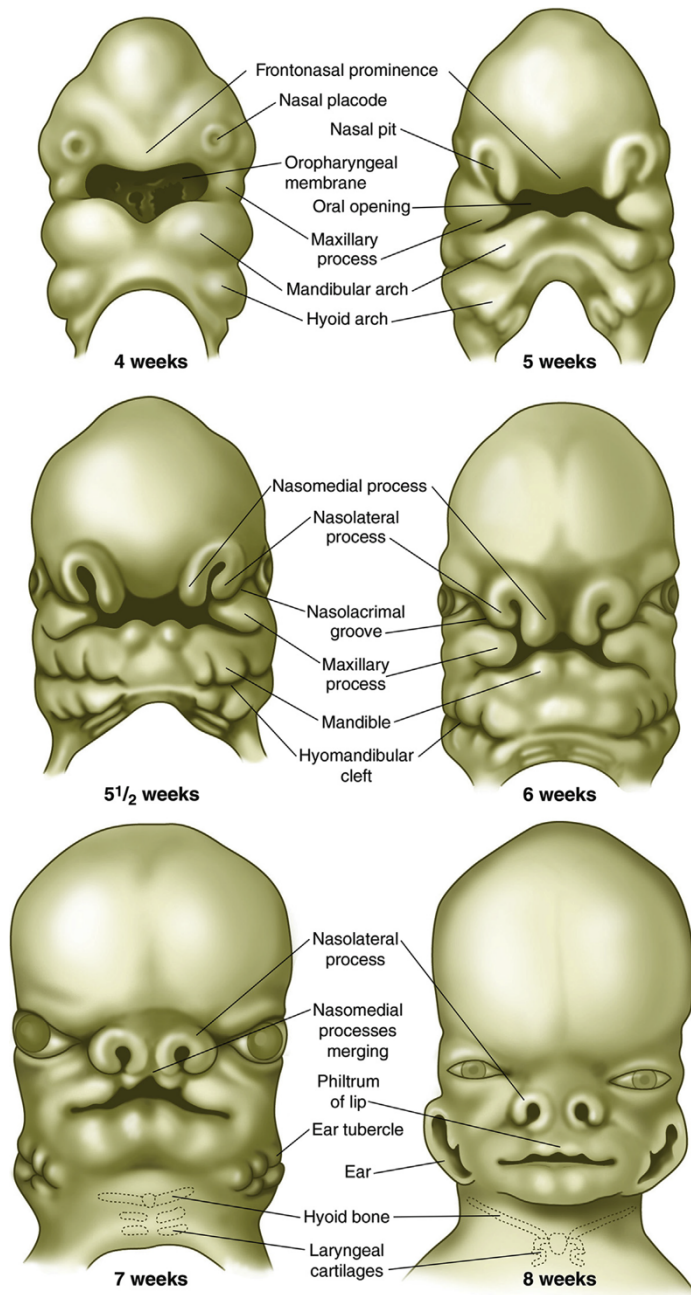


Figura 2: Embriología normal del labio

con los procesos maxilares, dando origen al labio superior y el paladar primario. En relación al paladar secundario, se produce en la sexta semana de gestación la formación de las placas palatinas a partir de los procesos axilares, inicialmente verticales; en la séptima semana de gestación éstas se horizontalizan gracias al descenso de la lengua, fusionándose en la línea media, originando el paladar secundario, que se une entonces al septum nasal y al paladar primario. (Vyas and Warren, 2014)

orofaciales aisladas participan factores genéticos y ambientales como el consumo de alcohol y tabaco materno, el no uso de multivitamínicos materno, y la baja edad materna al momento del embarazo. Estos últimos son modificables y pueden ser intervenidos mediante el consejo genético. (Guía GES, 2015)

La patogenia ocurre desde la cuarta semana de gestación cuando se produce la formación de la prominencia frontonasal, los procesos maxilares y los mandibulares, como también la formación de las placodas nasales; al final de la sexta semana de gestación se fusiona el proceso medial de éstas

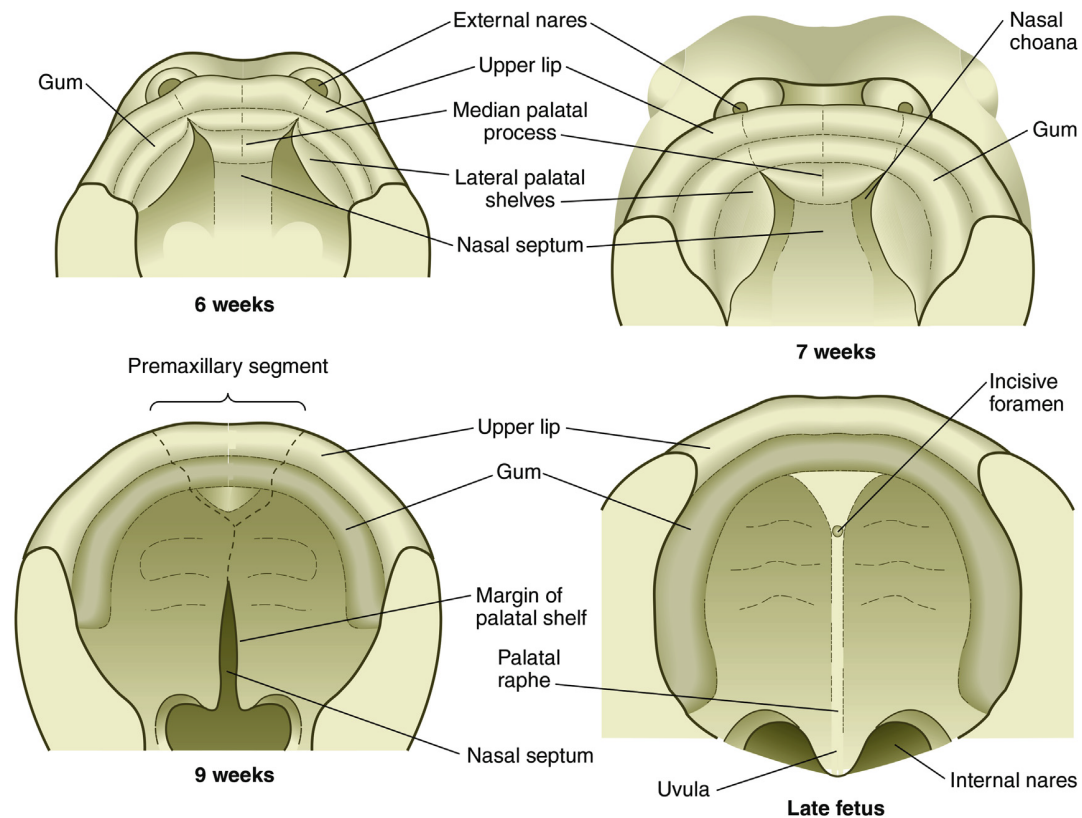


Figura 3: Embriología normal del paladar

El diagnóstico inicial de las Fisuras Labio Palatinas puede ser in-útero, a partir de las 16 semanas de gestación, por medio de una ecografía, o al nacer el niño (Ensing et al., 2014). La sensibilidad de la ecografía 2D como herramienta diagnóstica de fisura labial con o sin paladar es de aproximadamente un 70%; la ecografía 3D aumenta esta sensibilidad, sin embargo es un examen bastante mas largo. La sensibilidad para detectar fisura aislada de paladar es muy baja con la ecografía 2D y 3D. (Guía GES, 2015)

Esta malformación no sólo trae consecuencias estéticas, afecta también diferentes funciones del niño, dependiendo si es una fisura de labio y /o paladar. En las fisuras completas está afectada la alimentación, la audición, la respiración nasal y la fonación. Todos estos aspectos son abordados como parte del tratamiento integral.

CLASIFICACIÓN DE FISURAS LABIOALVEOLOPALATINAS

Para facilitar la comunicación entre especialistas, unificar criterios y establecer tratamiento quirúrgicos que permitan comparar casos similares se han propuesto múltiples sistemas de clasificación:

✚ SEGÚN LOCALIZACIÓN

En función de la zona anatómica afectada; distinguiendo entre:

1. *Fisura labial aislada*
2. *Fisura palatina aislada*
3. *Fisura labio y paladar*
4. *Úvula*

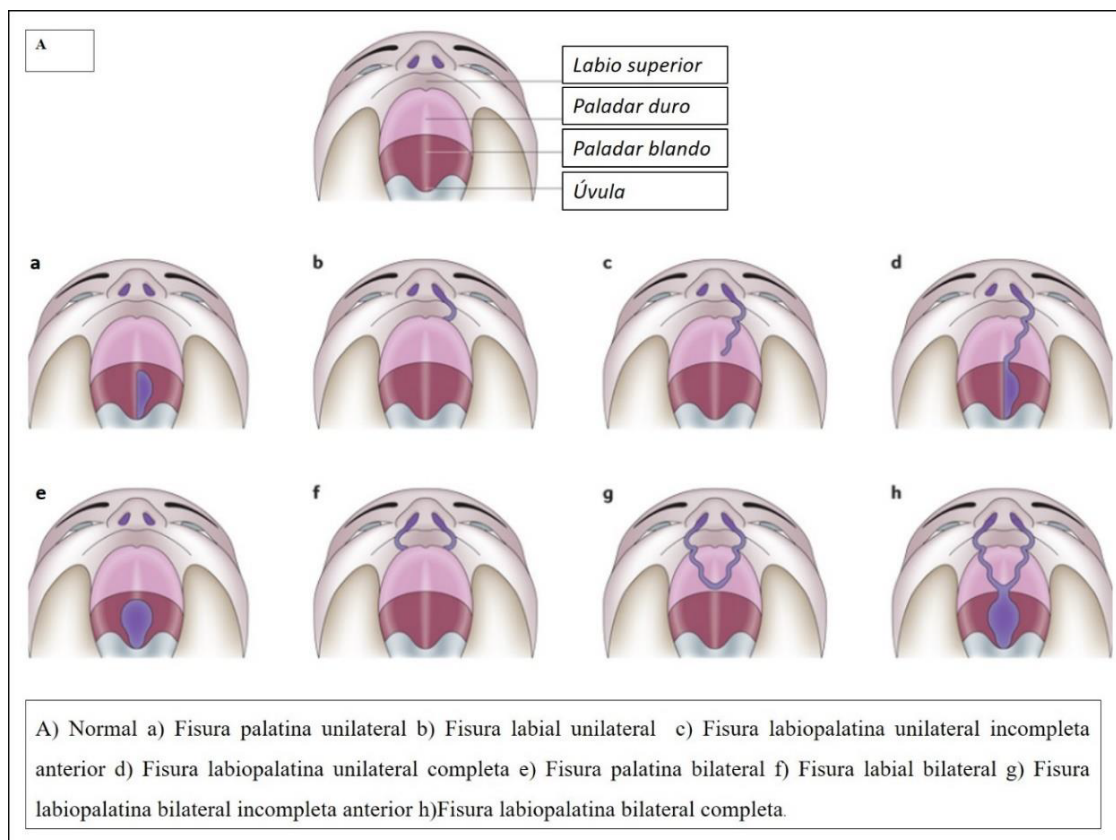


Figura 5:: Clasificación anatómica

✚ SEGÚN LADO

Distinción si la fisura afecta a un lado a ambos tomando como referencia un eje imaginario trazado por la línea media facial del paciente dividiendo su rostro en dos mitades.

1. *Fisuras unilaterales*

Al exámen encontraremos un un lado afectado con filtrum acortado, premaxila rotada hacia abajo y proyectada, desviación septal hacia el lado fisurado, columela acortada, ala nasal del lado fisurado aplanada e hipertrófica, narinas obstruidas.

2. *Fisuras bilaterales*

Al exámen encontraremos dos lados afectados, la premaxila es móvil y protuyente, ausencia de columela, el labio emerge de la punta nasal y se encuentra evertido, el hueso alveolar se articula con el septum nasal y el vómer. 3

✚ SEGÚN EXTENSIÓN

Según la magnitud de la fisura.

1. *Completa:*

Compromete los 3/3 de la totalidad de la hendidura y se caracteriza por severa deformidad nasal, paladar primario fisurado y fisura alveolar y gingival.

2. *Incompleta:*

Compromete de un tercio o dos tercios y se caracteriza por la deformidad nasal moderada, aparecen bandas de tejido conjuntivo (bandas de Simonart) y pueden presentar o no fisura alveolar.

✚ SEGÚN SIMETRÍA

1. *Simétrica*

2. *Asimétrica*

✚ CLASIFICACIÓN VICTOR VEAU (1931)

Propone una clasificación anatómica dividida en 4 grupos que corresponden a categorizaciones de divisiones palatinas congénitas:

Grupo I. *Fisura simple del paladar blando.*

Grupo II. *Fisura del paladar duro y blando que no se extiende más allá del agujero incisivo, por lo tanto participa solo el paladar secundario.*

Grupo III. *Fisura unilateral completa de labio, arco alveolar, paladar duro, paladar blando y de la úvula.* Se extiende desde la úvula hasta el agujero incisivo en la línea media y a continuación se desvía hacia un lado, por lo general pasa a través del alvéolos en la posición del diente incisivo lateral futuro.

Grupo IV. *Fisura bilateral completa de labio, arco alveolar, paladar duro, paladar blando y úvula.* Las dos fisuras del proceso alveolar se extienden a manera de V a partir del foramen incisivo. La porción anterior del arco se halla unida al septum nasal, los segmentos maxilares no. En este grupo están consideradas las formas más graves.

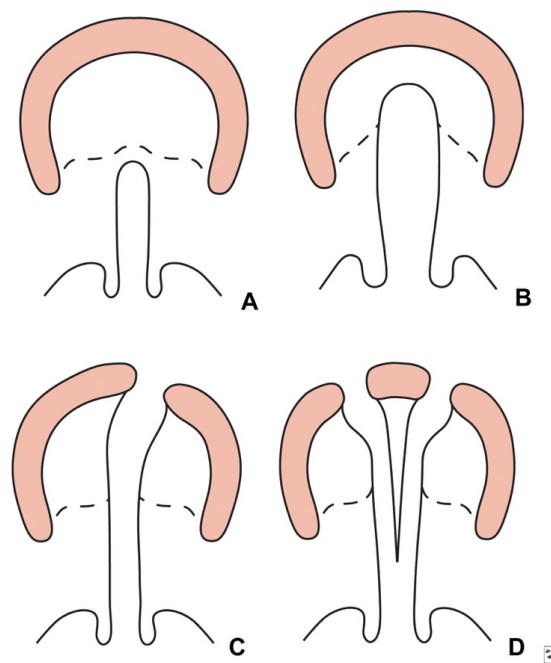


Figura 6: Clasificación victor veau

✚ CLASIFICACIÓN KERHAHAN Y STARK 1958

Clasificación gráfica del tipo de fisura mediante un esquema en forma de “Y” dividida en 9 áreas (Figura) 4; donde el foramen incisivo funciona como punto de división, estableciendo dos criterios; fisuras labio palatinas primarias y secundarias.

- *Fisuras primarias : Labio y premaxila.*
- *Fisuras secundarias: paladar duro y blando*

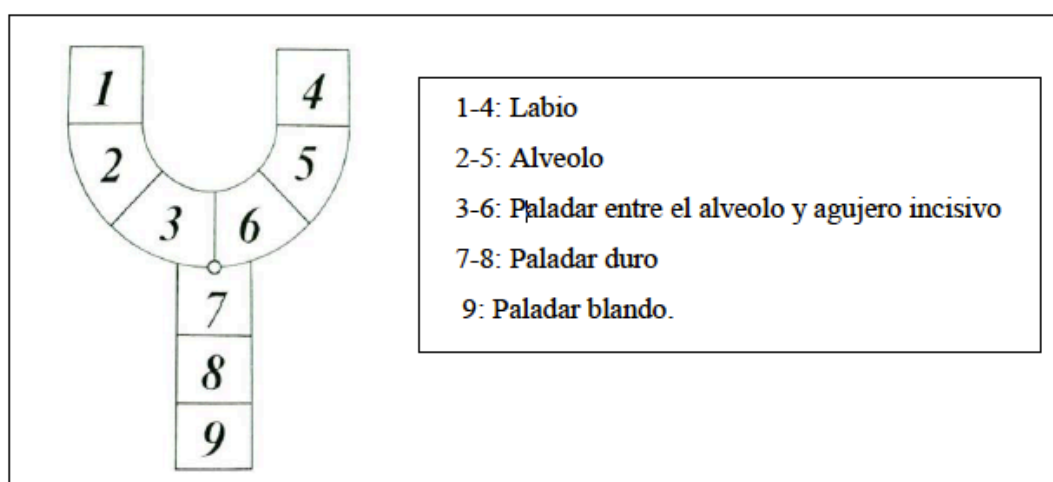


Figura 7: Clasificación kerhahan y stark

EL PROCESO DE OSIFICACIÓN Y OSTEOGÉNESIS

El hueso tiene un potencial considerable para la reparación y la regeneración, y las etapas de la reparación de la fractura recapitulan secuencialmente las etapas de la formación de hueso endocondral embrionario. Una cascada celular que imita el desarrollo de hueso endocondral embrionario puede ser inducida localmente mediante la implantación de una matriz ósea desmineralizada de forma ectópica. Los eventos celulares y bioquímicos de esta matriz inductora de formación ósea endocondral han sido bien caracterizados. Tras la implantación de la matriz ósea desmineralizada hay una inmigración transitoria de leucocitos polimorfonucleares en el día 1. Esto es seguido por la migración y el apego de células mesenquimales a la matriz al

tercer día. Estas células mesenquimales progenitoras proliferan y se diferencian en condroblastos y condrocitos en los días 6 y 7. La vascularización del injerto se produce concomitantemente con la calcificación de la matriz del cartílago hipertrófico en el día 9, y el cartílago es reabsorbido y reemplazado por hueso nuevo en los días 10-12. El remodelado óseo (días 12-18) y la diferenciación de células hematopoyéticas resultan en la formación completa de hueso con todos los elementos medulares asociados durante el día 21 (Rawashdeh and Telfah, 2008).

Por otra parte, la osificación intramembranosa tiene lugar directamente en el tejido conectivo. Por este proceso se forman los huesos planos de la bóveda del cráneo: hueso frontal, hueso occipital, hueso parietal y hueso temporal. La mayor información relacionada con la osteogénesis intramembranosa proviene de la investigación de los huesos frontal y parietal, cuyas condensaciones mesenquimales se inician en la cresta supraorbital. A diferencia de la osificación endocondral, donde se produce la mineralización inicial a partir de una estructura cartilaginosa similar a la forma del hueso adulto, la etapa inicial de la osteogénesis intramembranosa es la mineralización de un marco de colágeno producido por los osteoblastos diferenciados dentro de una rápida expansión de células mesenquimales.

Un proceso clave en la osteogénesis es la vascularización, la cual se observa en la transición de preosteoblastos a osteoblastos durante el desarrollo y la curación de una fractura. Dentro de este proceso, las BMPs inducen la expresión y secreción de factores de crecimiento vasculares endoteliales α (VEGF- α). En los osteoblastos, este factor juega un papel importante en el acoplamiento de la formación de hueso y de la angiogénesis, actuando como un quimioatrayente para células vecinas endoteliales.

La proliferación vascular en relación a las condensaciones preosteoblásticas durante la formación de hueso de novo favorece la transición de MSCs a fenotipo osteoblástico. Antes de la diferenciación, las células precursoras de los osteoblastos deben formar uniones mediadas por integrina para que se unan a moléculas extracelulares de la matriz. Las integrinas son receptores transmembrana que interaccionan con la unión a determinadas secuencias de

péptidos de las moléculas del espacio extracelular (Rychlik and Wójcicki, 2012). Estas secuencias peptídicas se encuentran en numerosas proteínas de matriz extracelular, incluidas fibrina, colágeno, fibronectina, vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea. Así, los preosteoblastos se guían por contacto con las proteínas de matriz extracelular por mediación de la integrina, y a su vez, los osteoblastos maduros establecen una comunicación con la matriz extracelular a través de las integrinas, adecuando su secreción al estado del medio externo (Guo and Dipietro, 2010). Mediante estas moléculas, se puede transferir al núcleo celular información sobre el estrés y la tensión de la matriz extracelular, dando como resultado la síntesis y secreción de proteínas óseas o matriz de mantenimiento.

Los osteoblastos inician la formación ósea a través de secreción de la matriz osteoide, una matriz ósea no mineralizada. Más tarde, continúan su aporte mediante vesículas especiales llamadas vesículas de matriz, aportando minerales de apatita y fosfatasa alcalina. El contenido de las vesículas de matriz interactúa con el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular para formar la matriz mineralizada. Los osteoblastos rodeados de su matriz mineralizada se convierten en osteocitos. Esta formación ósea temprana es menos organizada. El hueso compacto se forma por engrosamiento de las trabéculas hasta que desaparecen los espacios que rodean los vasos sanguíneos típicos del hueso esponjoso. Las fibras de colágeno se vuelven más ordenadas, finaliza el engrosamiento trabecular en el hueso esponjoso y el tejido conjuntivo se transforma en el periostio.

Las fuerzas de tensión y deformación conducen a los osteoclastos a la remodelación y la formación de hueso maduro, identificado por la organización de los sistemas de Havers, que son las unidades funcionales del hueso. La formación de hueso maduro continúa con la síntesis de osteona cortical y los componentes de la médula ósea. Los osteoblastos superficiales se transforman en células de aspecto fibroblástico que persisten como elementos osteoprogenitores en reposo ubicados en el endostio o el periostio pudiéndose transformar de vuelta en osteoblastos si es necesario.

UNIDAD DE FISURADOS HOSPITAL GUSTAVO FRICKE

Como protocolo en la unidad de este servicio asistencial se ha protocolizado lo siguiente:

Cirugía primaria entre 3 y 18 meses de vida

1. *Queilorinoplastía*

Como requisito el paciente debe cumplir la edad de 3 meses, tener un peso mínimo de 5 kg y una hemoglobina al menos de 10 gr/L. Se realiza entre los 3 y 6 meses.

2. *Palatoplastía*

3. *Veloplastia*

4. *Cierre de fistula palatomaxilar*

Entre los 8 v 18 meses

Solo en casos clínicos de rebordes alveolares alineados con una separación menor a 5 mm con interposición de hueso liofilizado y plasma rico en fibrina.

Cirugía secundaria entre 3 a 9 años de edad

1. *Queilorinoplastia secundaria*

2. *Faringoplastia*

3. *Injerto ósea alveolar y cierre de fistula nasoalveolar y/o nasopalatina*

Previo estudio con los siguientes requisitos:

a) *Dentición mixta segunda fase temprana*

b) *Expansión maxilar transversal ya realizada en casos de compresión*

c) *Evolución intraósea del diente canino durante su trayectoria horizontal o inclinada antes de llegar a la fisura.*

d) *Extracciones dentarias de dientes erupcionados mínimo 45 días antes y desinclusiones en el intraoperatorio de dientes incluidos en la fisura alveolar.*

e) *Segmentos óseos estables : mediante splint, arcos de ortodoncia o placas de OTS*

4. *Corrección anomalía dentofacial mediante cirugía Ortognática, distracción osteogénica intraoral, distracción ósea mediante distractor óseo externo.*

Injerto óseo alveolar secundario

Una fisura alveolar se refiere al espacio entre los segmentos maxilares anteriores al foramen incisivo, y por lo tanto presenta una discontinuidad.

La reparación del arco dental posterior a la reparación del paladar fisurado no lo hace específicamente abordar la deficiencia ósea en este sitio. Por lo tanto, debe existir un protocolo de tratamiento completo, que requiere un esfuerzo coordinado del ortodoncista y cirujano maxilofacial.

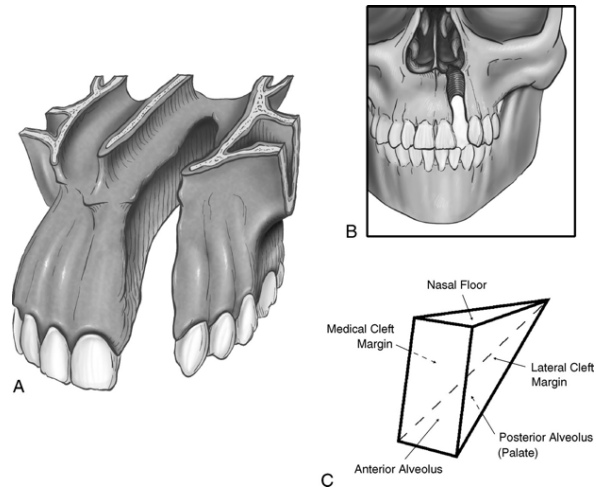


Figura 8: Anatomía fisura alveolar

Es necesaria la ortopedia y ortodoncia para el manejo de pacientes nacidos con fisuras del labio, alvéolo y paladar que se basa en la aplicación de principios biomecánicos básicos adaptados a la anatomía individualizada de la fisura. (Weissler et al., 2016) El injerto óseo secundario permite la erupción de los dientes permanentes (específicamente el incisivo lateral permanente, el canino, el cierre de una fístula oronasal si está presente, y la estabilización del arco maxilar proporcionando continuidad ósea entre los segmentos.

El arco dental se interrumpe por la presencia de una fisura que afecta al alvéolo y al paladar duro. Si no se trata, el maxilar es propenso a colapsarse medialmente hacia la hendidura. La corrección adecuada del defecto óseo es imprescindible para establecer la continuidad del arco dental y así permitir el tratamiento ortodóncico permitiendo el movimiento de los dientes en y alrededor de la fisura, que es necesario para establecer una oclusión normal, salud periodontal a largo plazo de los dientes adyacentes a la fisura. (Birgfeld and Roberts, 2016)

La estabilización del maxilar y alvéolo también contribuye a soportar el ala y mucosa del piso nasal; además se eliminan los huecos (facilitando la higiene bucal), y se mejora la proyección y simetría del labio superior. (Mittermiller et al., 2018)

TIMING DE LA CIRUGÍA

Se puede dividir en 2 categorías principales, primaria y secundaria.

1.Injerto óseo primario

Se realiza injerto primario de hueso en pacientes menores de 2 años con el objetivo de mejorar la forma del arco, preservar el incisivo lateral, disminuir la necesidad de cirugía ortognática, y estabilizar la premaxila en pacientes con fisura bilateral pacientes. (Craven et al., 2007)

Sin embargo, el injerto primario de hueso ha disminuido en popularidad debido a informes negativos en cuanto al crecimiento medio facial, alta incidencia en maloclusión, formación ósea inadecuada, y necesidad de un procedimiento adicional de injerto de hueso más adelante en la vida del paciente.(Birgfeld and Roberts, 2016).

2.Injerto óseo secundario

Que a su vez también se clasifica. como temprano, intermedio o tardío:

2.1. *Injerto óseo secundario temprano*: se realiza entre las edades de 2 y 5 años, o en etapa de dentición primaria. Se han reportado algunas ventajas de este procedimiento, tales como la buena calidad de la formación ósea, permitiendo la erupción o movimiento del incisivo central adyacente a la fisura o la futura erupción de la incisivo lateral. Sin embargo, crecimiento facial medio puede verse afectado, como en el injerto óseo primario. (Kyung and Kang, 2015)

2.2. *Injerto óseo secundario intermedio*: se realiza entre las edades de 5 y 12 años durante la etapa de dentición mixta, con el objetivo de tener apoyo óseo para la erupción del incisivo lateral permanente y canino sin consecuencias negativas en términos del crecimiento medio facial.

2.3. *Injerto óseo secundario tardío*: El injerto óseo se realiza en adolescentes mayores o pacientes adultos en estado de dentición permanente. En quien el crecimiento del maxilar ha sido terminado. En esta etapa, el objetivo principal es la provisión de continuidad maxilar en los casos en que está indicada la cirugía ortognática, para permitir un avance de una sola pieza de Lefort y / o adecuada cantidad de hueso disponible para una futura

restauración de implantes. Además se puede injertar para soporte de dientes adyacentes a la fisura, aunque pueden ocurrir complicaciones en esta etapa, como la reabsorción progresiva de la raíz provocado por el contacto directo del hueso injertado y la superficie radicular expuesta. (Kyung and Kang, 2015)

Ha sido ampliamente aceptado que el momento de la cirugía debe coincidir con la etapa de dentición mixta para la rehabilitación dental. Específicamente, uno debe planificar el injerto de hueso alveolar en un momento tal que permita la erupción más favorable del diente canino maxilar o/y el incisivo lateral cuando este diente está distal a la fisura. (Sivak et al., 2014)

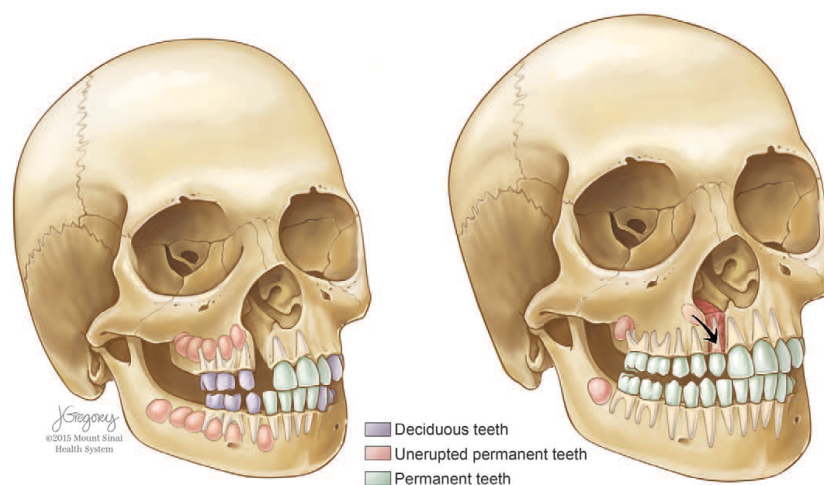


Figura 9: Erupción normal diente canino

El crecimiento maxilar y edad dental son las consideraciones más importantes en la determinación del momento de la reconstrucción alveolar. El crecimiento maxilar continúa hasta aproximadamente los 8 años de edad mientras que el diente canino maxilar suele erupcionar en aproximadamente 10 años de edad. Para minimizar alteraciones del crecimiento maxilar, la reconstrucción debe ser realizada después de que se completa el crecimiento. (Weissler et al., 2016)

El tiempo es crítico en relación a la edad del paciente y el estadio de erupción de los dientes adyacente a la hendidura. El momento ideal para el injerto óseo es más dependiente del desarrollo dental que en la edad cronológica. El Injerto durante el estado de dentición primaria o en plena madurez dental la raíz del canino permanente proporciona una guía para tiempo de tratamiento; debe estar formado al menos la mitad o dos tercios de su longitud definitiva en el

momento de colocación del injerto.(Almasri, 2012) Numerosos estudios. han demostrado altas tasas de éxito cuando el procedimiento se realiza antes que el canino. erupcione, en comparación con el injerto tardío.

Las tasas de reabsorción son mayores para los injertos óseos si el hueso no está sometido a función.(Calvo et al., 2014) Esto ha sido documentado en injertos óseos en las extremidades, mandíbula y el alveolos dentarios. El movimiento de dientes permanentes hacia el hueso injertado proporciona el estrés necesario para minimizar la reabsorción. (Almasri, 2012) Por lo tanto, el injerto debe ser realizado justo antes de la erupción del canino maxilar.

El intervalo entre el término del crecimiento maxilar y la erupción del diente canino es el tiempo ideal para la expansión ortodóntica del paladar y corrección de oclusión y alineación dentaria. (Chang et al., 2016) idealmente entre los 7 10 años. (Nagashima et al., 2014)

FUENTE DE MATERIAL DE HUESO

Se han utilizado materiales de diversos orígenes para corregir la fisura maxiloalveolar, incluida la autógena, materiales óseos alogénicos y xenogénicos. y, más recientemente, factores de crecimiento como la Proteína morfogenética de hueso (BMP).

Idealmente el injerto óseo a elección debiese tener propiedades biológicas, tales como osteoconducción, osteoinductor y osteogénico. (Rawashdeh and Telfah, 2008)

- *Osteoconducción*: Solo proporciona un andamiaje físico para la migración celular de precursores osteoblásticas, ya que por lo general no son materiales vitales. Es el mecanismo más lento y deficiente de los mencionados, sin embargo constituye el más usado. (Al Harbi and Al Yamani, 2012)
- *Osteoinducción*: Hay presencia de Elementos inductores de la diferenciación celular de células presentes en el tejido conectivo del sitio receptor y células totipotenciales del coagulo y vasos sanguíneos para que se diferencien a células formadoras de hueso.(Cho-Lee et al., 2013)
- *Osteogénico*: Hay transporte y diferenciación de células precursoras osteoblásticas vivas en el injerto, hacia el sitio receptor. Es característico de aquellos injertos obtenidos del mismo individuo, aunque sean de lugares diferentes al toilette quirúrgico. (Nagashima et al., 2014)

Existe un consenso general que el hueso esponjoso autógeno fresco es la fuente ideal de injerto óseo, porque suministra células óseas vivas, inmunocompatibles que se integran plenamente con el maxilar, y son indispensables para la osteogenesis.(Rawashdeh and Telfah, 2008) para autotrasplante se han utilizado varios sitios donantes: cresta ilíaca, hueso craneal, tibia y sínfisis mandibular.

1. CRESTA ILIACA PARA INJERTO ÓSEO SECUNDARIO

La cresta ilíaca se utiliza en la mayoría de los centros craneofaciales como fuente de hueso para injerto óseo secundario.(Al Harbi and Al Yamani, 2012)

Es De fácil acceso, y contiene un gran volumen de hueso esponjoso y una mayor población de células madre que soportan la osteogénesis después del injerto.(Rawashdeh and Telfah, 2008)(Cho-Lee et al., 2013)

La principal preocupación al utilizar la cresta ilíaca es la morbilidad postoperatoria, que puede afectar la marcha y como resultado una recuperación prolongada. Estas complicaciones pueden minimizarse con un abordaje quirúrgico cuidadoso utilizando una incisión limitada, elevación mínima de la musculatura en la cresta iliaca, hemostasia meticulosa, cierre de la herida en capas con reapproximación de la cápsula de cartílago, control del dolor y deambulacion temprana.(Cho-Lee et al., 2013)

La mayoría de los cirujanos favorece el injerto óseo de cresta ilíaca porque proporciona una cantidad adecuada de hueso y un suministro ilimitado de médula rica en matriz celular para injertar.(Cho-Lee et al., 2013)

2. HUESO CRANEAL PARA INJERTO ÓSEO

El hueso craneal se ha utilizado durante las últimas 2 décadas. En comparación con la cresta ilíaca, proporciona una fuente conveniente de hueso cortical y esponjoso con dolor postoperatorio mínimo y una cicatriz oculta.

El injerto con hueso de calota varía con respecto al método de cosecha, el área del cráneo de donde se toma, el tamaño del defecto y la proporción de hueso cortical a esponjoso disponible.(Cho-Lee et al., 2013)

Posibles complicaciones incluyen: hematoma, seroma, desgarro dural, exposición dural, hemorragia subdural, pérdida de líquido cefalorraquídeo y lesión cerebral o secuelas neurológicas.(Rawashdeh and Telfah, 2008)

3. HUESO DE TIBIA PARA INJERTO ÓSEO

El injerto de tibia ha sido un sitio donante común entre cirujanos ortopedia, y recientemente ha ganado popularidad entre los cirujanos maxilofaciales para

injertar en pacientes con fisuras maxilopalatinas y para rehabilitaciones preprotésicas.

La mayoría de los estudios utilizan hueso tibial se han realizado en pacientes adultos, y se ha obtenido una cantidad de hueso relativamente limitada. Por este motivo, la técnica no está indicada para todas las fisuras maxilopalatinas, y es importante informar al paciente sobre la posibilidad de recolección de hueso de ambas piernas.

Existen preocupaciones en cuanto a las alteraciones del cartílago epifisario afectando el crecimiento del individuo, que es un desincentivo a la indicación en pacientes jóvenes.

Se han reportado algunas ventajas, tales como tiempo de operación reducido, cicatrización mínima, deambulación temprana, y la estancia reducida en el hospital (Cho-Lee et al., 2013) (Al Harbi and Al Yamani, 2012).

4. SÍNFISIS MANDIBULAR PARA INJERTO ÓSEO

La sínfisis mandibular es un sitio donante atractivo, ya que implica el mismo campo operativo y tiene un origen embrionario análogo al de el maxilar ausencia de cicatriz visible, reducción de molestias postoperatorias, estancia reducida en el hospital, revascularización más rápida, y se ha reportado una mejora en la preservación del volumen de injerto como ventaja. 20,34,37.

Como en otros sitios donantes de hueso, la sínfisis mandibular implica un conjunto específico de potenciales complicaciones, incluyendo el riesgo de daño a las raíces caninas e incisivas y la lesión del nervio mental. Además, la cantidad de hueso disponible puede estar limitado por el estado de mandibular desarrollo (Sivak et al., 2014).

5. COSTILLA PARA INJERTO ÓSEO

Para el injerto óseo primario, el protocolo de Rosenstein usa la costilla como la fuente donante.

Se han reportado complicaciones usando costilla como donante que incluyen reabsorción ósea, atelectasia, neumotórax, rotura de heridas, cicatrización y dolor. Otros investigadores han encontrado dificultades con el movimiento

dentario durante el tratamiento de ortodoncia y erupción dentaria frustrada a través del injerto (Kyung and Kang, 2015; Sivak et al., 2014)

6. SUSTITUTOS ÓSEOS PARA INJERTO ÓSEO

Se han utilizado sustitutos óseos como materiales alogénicos e hidroxiapatita de origen bovino para injerto óseo alveolar secundario. Estos materiales tienen la ventaja común de eliminar la morbilidad del sitio donante. (Santiago et al., 2014)

Estudios han demostrado que utilizando injerto de hueso alogénico (hueso liofilizado) el potencial para lograr el movimiento ortodóncico del canino hacia la región injertada, erupción del canino, y estabilización de los segmentos (Kyung and Kang, 2015)

Complicaciones de infección, enfermedad de transmisión del donante al receptor e incompatibilidad del receptor se han reportado en la literatura (Kyung and Kang, 2015).

La consolidación del injerto alogénico parece requerir un período de tiempo más largo, lo que retrasa el inicio del tratamiento de ortodoncia.

Indicaciones para injerto óseo alveolomaxilar

El injerto óseo de fisura maxilar es una parte integral de la rehabilitación de pacientes con fisura labiopalatina.

Existen cinco Objetivos específicos a alcanzar cuando se injerta el maxilar: (Kyung and Kang, 2015)(Cho-Lee et al., 2013)

1. *Proporcionar soporte óseo y un ancho adecuado para los dientes adyacentes a la fisura.*
2. *Cerrar fístula oronasal si es que persiste*
3. *Mejorar el apoyo de la base nasal y labio en el (los) lado (s) afectado (s). Esto permitirá una base ósea adecuada para mejorar procedimientos secundarios de tejidos blandos relacionados.*
4. *Crear una forma de cresta adecuada en el reborde para permitir el tratamiento ortodoncia y alineación dental.*
5. *En el caso de pacientes con hendidura bilateral, para permitir la estabilización del segmento premaxilar y para proporcionar continuidad del maxilar.*

Limitaciones y contraindicaciones

Hay pocas contraindicaciones absolutas verdaderas para injertar la fisura maxilar fuera de las preocupaciones relacionadas con condición médica general del paciente.

Las contraindicaciones relativas incluyen:

- *Fumar:* lo que perjudica la cicatrización de heridas.
- *Higiene bucal deficiente:* puede conducir a un aumento de la tasa de infección postoperatoria.
- *Oclusión traumática:* fuerzas que conducen al movimiento de la premaxila durante la función masticatoria, especialmente en el paciente con fisura bilateral, ya que el movimiento inmediato de la premaxila en el período postoperatorio puede reducir sustancialmente la posibilidad de éxito del injerto óseo. Éstas fuerzas pueden ser reducidas por ortodoncia utilizando una férula interoclusal maxilar, o reposicionamiento quirúrgico de la premaxila por medio de una osteotomía.
- *Dientes primarios, supernumerarios o con formato incorrecto:* deben ser removidos en el tiempo de injerto óseo y en casos que los dientes estén situados muy superior o erupcionados e impedirán el cierre de la

mucosa nasal y/o bucal estos dientes deben ser removidos al menos 45 días antes del procedimiento.

Una vez que el canino maxilar en el (los) lado (s) afectado (s) erupciono completamente, aún se puede realizar un injerto tardío, con una tasa de éxito menor.

NUEVAS TENDENCIAS DE REGENERACIÓN ÓSEA Y TISULAR

1. INGENIERÍA DE TEJIDOS

Es un campo multidisciplinar que requiere del apoyo de diferentes ramas de la ciencia como medicina, ingeniería de los materiales o bioquímica y biología molecular. Se sustenta en la combinación de tres elementos fundamentales como son los biomateriales, las células y las moléculas biológicamente activas para crear tejidos funcionales.

El objetivo de la ingeniería de tejidos es desarrollar estructuras que restauren, mantengan o mejoren los tejidos dañados u órganos completos. Su fundamento esencial es el uso de células vivas que se multiplican en matrices extracelulares, de origen natural o sintético, creando sustitutos

biológicos para su consecuente implantación en el cuerpo (Salgado-Peralvo et al., 2017). La odontología y la ingeniería de tejidos han encontrado un campo común de experimentación y desarrollo en el estudio de la regeneración ósea.

La ingeniería de tejido óseo implica el uso de factores de crecimiento osteogénicos, por ejemplo la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2), células madre mesenquimales, y un andamio para guiar el crecimiento del hueso y proporcionar apoyo (Runyan et al., 2014). El mecanismo de la mineralización del tejido óseo es un evento complejo que involucra células preosteoblásticas, eventos físico-químicos y un marco constituido por moléculas presentes en la matriz orgánica. Las proteínas de la matriz también juegan un papel importante en este proceso como factores de regulación y/o de nucleación en el depósito



Figura 9: Entramado de biomateriales, células y moléculas biológicamente activas.

de cristales de hidroxiapatita, formados por iones de calcio y fosfato presentes en el plasma y los fluidos extracelulares, en el espacio entre las moléculas de colágeno (Carreira et al., 2014).

Las principales aplicaciones de la ingeniería de tejido óseo en el ámbito de la cirugía bucal y maxilofacial son la regeneración tisular de defectos maxilares causadas por resecciones tumorales, infecciones, traumatismos, deficiencias óseas por la edad, área de la implantología y malformaciones congénitas como



lo son los paciente con fisura maxilopalatina (Hollister and Weintraub, 1993).

Los injertos pueden ser divididos en tres grupos: autoinjertos, aloinjertos y

xenoinjertos. El injerto óseo autólogo/autólogo es el tratamiento estándar para la reconstrucción de defectos maxilares, ya que cumple con los criterios de curación específicos de la osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción.

Figura 10: Aloinjerto

Además, el material autógeno es no

inmunogénico. Sin embargo, la escasez de la oferta y la morbilidad de la zona donante han llevado a la búsqueda de alternativas. Es obvio que los problemas éticos y las cuestiones de histocompatibilidad impedirían el uso de los xenoinjertos. Los aloinjertos, especialmente los sintéticos, tienen ventajas significativas, incluyendo la falta de problemas éticos, la posibilidad de su ilimitada adquisición, disponibilidad de varios tamaños y formas, así como los procedimientos de obtención sin complicaciones, lo que determina la gran perspectiva de estos materiales sintéticos como injertos y para su uso en ingeniería de tejido óseo (Guo et al., 2012). Sin embargo, la posible transmisión de enfermedades, la inmunogenicidad, y la variabilidad de productos al proceder de diferentes donantes han limitado su uso (Kim et al., 2014). Afortunadamente, con el desarrollo de la investigación en células madre y el estudio de nuevos biomateriales, la ingeniería de tejidos ósea podría ser desarrollada como una alternativa para lograr mejores resultados en la regeneración ósea oral y maxilofacial.

La ingeniería de tejidos propone alternativas para la administración de moléculas bioactivas o factores de crecimiento al sitio concreto de regeneración. Éstos juegan un papel importante en la comunicación entre las células y sus microambientes en los tejidos, la transferencia de señales reguladoras de la adhesión celular, la migración, la proliferación y la expresión génica. La incorporación de las moléculas a materiales biodegradables y biocompatibles favorece la diferenciación y proliferación celular y, de este modo, aceleran el proceso de regeneración ósea. Entre estos factores destacan las BMPs, capaces de inducir la formación de células osteoblásticas desde células pluripotentes (Carreira et al., 2014).

Principios moleculares de las proteínas morfogenéticas óseas

Las BMPs pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) las cuales intervienen de forma activa en la regulación de diferentes procesos como la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis, la quimiotaxis, la angiogénesis y, además, participan en el desarrollo de la mayoría de los tejidos y órganos en vertebrados. Se sintetizan como grandes moléculas precursoras, y la proteína madura se libera de una región propeptídica por escisión proteolítica. Gracias a técnicas de ingeniería genética se ha conseguido obtener la forma recombinante humana de la proteína BMP-2 (rhBMP-2) (Carreira et al., 2014). Actualmente se han identificado al menos 15 BMPs, que se encuentran divididas en diferentes subfamilias atendiendo a las similitudes en la secuencia de aminoácidos. La mayoría de ellas son citoquinas multifuncionales, a excepción de la BMP-1 la cual es una metaloproteasa y no pertenece a esta superfamilia TGF- β , destacando BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 y BMP-9, como las proteínas que han demostrado presentar mayor actividad osteoinductora y capacidad de formación de hueso ectópico (Bragdon et al., 2011; Kempen et al., 2008).



Figura 11: Proteína morfogenética

Durante el proceso de curación de una herida, las BMPs contribuyen a la acumulación de células madre mesenquimales (MSC), responsables del proceso de formación de tejido nuevo, mediante quimiotaxis. Las fuentes de MSCs son la médula ósea, el periostio, los pericitos y las MSC circulantes. La rhBMP-2 regula a las MSCs en la diferenciación a osteoblastos para el desarrollo de hueso intramembranoso o, por otro lado, actúa sobre los condrocitos para el desarrollo de cartílago y remodelación para la formación endocondral de hueso (Cunningham et al., 1992). La BMP-2 estimula la expresión de Runx-2 que regula la expresión de los genes que sintetizan las proteínas de la matriz extracelular ósea, sialoproteína, osteocalcina y colágeno tipo I.

La rhBMP-2 tiene una fuerte osteoinductividad, ya que induce la expresión de marcadores osteogénicos, tales como fosfatasa alcalina y la osteocalcina a través de la proteína quinasa activada por mitógenos. Se ha observado que la rhBMP-2 finaliza su efecto local en cuestión de horas y a partir de entonces comienza su efecto sistémico (Jun et al., 2013).

Las proteínas osteoinductoras requieren de un material portador que sirva como sistema de entrega y como andamio para el crecimiento celular. Entre los diversos factores de crecimiento, la rhBMP-2 es el factor de crecimiento más eficaz para el crecimiento del hueso y la reconstrucción, sin embargo, se requiere en grandes dosis, ya que se degrada y se desactiva rápidamente. No obstante, se ha demostrado que la implantación directa de altas dosis de rhBMP-2 induce el proceso de inflamación que puede causar la obstrucción de las vías respiratorias cuando se aplica en áreas orales y cervicales. Por lo tanto, hay una necesidad de utilizar transportadores que permitan la liberación controlada y sostenida del factor de crecimiento (Kaori et al., 2013). Así mismo debe impedir la entrada de tejidos blandos a la zona de regeneración ósea y debe absorberse lentamente mientras ésta se produce.

Las células madre o mesenquimales podemos obtenerlas a partir de múltiples tejidos: pulpa dentaria, tejido conectivo platino y derivadas de tejido adiposo humano, ya que son un tipo de célula prometedoras para la ingeniería de tejido

óseo, dado su potencial para diferenciarse en células similares a osteoblastos. Interacciones entre las señales bioquímicas y mecánicas se produce la formación y reparación ósea. En esto las células madre del proceso tienen un papel crucial. (Hofmann et al., 2008)

2. ONDAS DE CHOQUE

Durante más de 30 años, las ondas de choque han sido aplicadas con éxito para desintegrar cálculos en vías urinarias (Chaussy et al., 1982), también se utilizan para tratar patologías del sistema músculo-esquelético (“Sjokkbølge- og trykkløbebehandling ved kroniske muskel- og skjelettsmerter,” n.d.) y actualmente existen estudios que han demostrado su eficacia en el aumento de la densidad ósea. En las radiografías de seguimiento, los urólogos observaron que si el cálculo estaba ubicado en los uréteres y en la vejiga, las ondas de choque producían también un aumento de la densidad del hueso ilíaco. Las ondas de choque destruían los cálculos y a la vez fomentaban la osteogénesis en las áreas cercanas a la zona de tratamiento (Haupt et al., 1992). Este efecto atrajo rápidamente la atención de cirujanos ortopédicos y traumatólogos, ya que al parecer las ondas de choque mejoraban el crecimiento óseo y tenían un efecto regenerador en los tendones.

El tratamiento con ondas de choque se expandió rápidamente por todo el mundo para las siguientes indicaciones: Pseudoartrosis y fracturas con retraso de consolidación (Swiontkowski, 2010), tendinopatía calcificante del hombro (Huisstede et al., 2011), Fasciopatía plantar (con o sin espolón)(Gerdesmeyer et al., 2008) y Epicondilopatía (Swiontkowski, 2010). En estas patologías, los ensayos clínicos muestran su eficacia en la consolidación ósea, la disminución del dolor y la recuperación de la funcionalidad.

La constante investigación ha permitido un aumento del conocimiento sobre las respuestas biológicas y los mecanismos de acción de las ondas de choque. Los conceptos de estimulación, mecanotransducción, angiogénesis y regeneración tisular permiten ampliar la gama de indicaciones.

Mecanismo de acción

Mecanotransducción: el estímulo mecánico de las ondas de choque genera una respuesta biológica. El núcleo de las células se activa y se inicia la producción de proteínas responsables de los procesos de regeneración tisular (también llamados “factores de crecimiento”).

Activan la angiogénesis: se forman nuevos vasos sanguíneos. (Mittermayr et al., 2011). Aumentan la producción de colágeno, a partir de factores de crecimiento como el TGF-beta1 y el IGF-I (Berta et al., 2009). La regeneración de tejidos está mediada también por la liberación de óxido nítrico y el factor de crecimiento VEGF. Los estudios muestran la presencia del antígeno PCNA, que indica proliferación celular.

Diferenciación y migración de células madre (Di Meglio et al., 2012). Esta respuesta biológica evita la producción de fibrosis en los tejidos tratados. Las ondas de choque incrementan la formación de hueso, aumentando la proliferación y diferenciación de osteoblastos (Hofmann et al., 2008). En pseudoartrosis y retrasos de consolidación, diversos ensayos clínicos en humanos muestran que las ondas de choque comparadas con la cirugía tienen la misma tasa de éxito, una recuperación más rápida y menos complicaciones. La ISMST (“International Society for Medical Shockwave Treatment”), en base a estos resultados positivos, recomienda las ondas de choque como tratamiento de primera elección para pseudoartrosis y retrasos de consolidación de huesos largos. (Hofmann et al., 2008).

El abanico de posibilidades terapéuticas de las ondas de choque seguirá aumentando en los próximos años, posiblemente a injertos óseos estimulando su osteogénesis y disminuyendo el porcentaje de reabsorción.

Actualmente se desarrollan estudios que combinan la estimulación de células madre mediante ondas de choque in vitro y han dado resultados prometedores en cuanto a la diferenciación a osteoblastos y neoformación ósea (Catalano et al., 2017).

3. Plasma rico en fibrina como fuente de factores de crecimiento

Se ha demostrado que la respuesta biológica óptima depende de la combinación adecuada entre el factor de crecimiento y el andamio. Por lo tanto, el efecto positivo que le aporte al factor de crecimiento depende en gran medida de las propiedades de ese andamio que debe proporcionarle las condiciones óptimas.

El L-PRF fue utilizada por primera vez por Choukroun en 2001 .Es considerado como un concentrado de plaquetas de segunda generación (Schneppendahl et al., 2015). Realmente es un coágulo de sangre autógeno optimizado, del que se obtiene una membrana de fibrina fuerte, formada por células autógenas y enriquecida con factores de crecimiento y proteínas de la matriz (Del Corso et al., 2012)



Figura 12: L-PRF en combinación con sustituto óseo

El coágulo de L-PRF contiene un 97% de plaquetas y más de un 50% de los leucocitos del coágulo inicial (así como linfocitos), dando lugar a una matriz fuerte de fibrina con una distribución tridimensional específica capaz de liberar factores de crecimiento y proteínas implicadas en la curación de heridas durante más de 7 días *in vitro*, promoviendo la proliferación y diferenciación celular (Del Corso et al., 2012)(Mazor et al., 2009).

Mecanismo de acción

Los fundamentos de esta técnica tratan de unir y utilizar efectos positivos de las sustancias implicadas en el proceso de cicatrización, como plaquetas, fibrina y leucocitos, que actuarían sinérgicamente. Además, se multiplica el efecto de la coagulación/regeneración tisular en el sitio quirúrgico mediante un coágulo natural

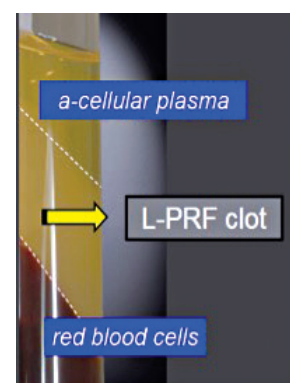


Figura 12: L-PRF

que forma una matriz de fibrina que une los tejidos lesionados, permitiendo así la proliferación y la migración celular, la aposición de la matriz y el remodelado (Del Corso et al., 2012)(Das et al., 2016). El L-PRF tiene un gran potencial de regeneración natural, acelerando la curación tanto de tejidos blandos como duros (Das et al., 2016)(Cieslik-Bielecka et al., 2012).

Es importante conocer el mecanismo de acción de la cicatrización tisular o la curación de las heridas, en el que podemos distinguir varias fases. En primer lugar, se produce hemostasia para evitar la hemorragia, mediada por una vasoconstricción y la agregación plaquetaria (Guo and Dipietro, 2010). Las plaquetas (o trombocitos) contienen una serie de gránulos, llamados gránulos alfa, que son un reservorio de proteínas activas, particularmente de más de factores de crecimiento, además de péptidos con actividad antibacteriana (Cieslik-Bielecka et al., 2012). La liberación lenta de moléculas como la trombospondina 1 explica las propiedades antihemorrágicas inmediatas del coágulo de L-PRF(Mazor et al., 2009). Al final de esta fase se formará fibrina, lo que conducirá a la creación del trombo(Guo and Dipietro, 2010). La matriz de fibrina actúa como un andamiaje para células mesenquimales indiferenciadas, facilitando su diferenciación para contribuir a la curación de heridas(Kaori et al., 2013). Posteriormente se produce una fase inflamatoria: la fibrina expresa receptores CD11 que al unirse a CD18 forman integrinas, que facilitan la adhesión de leucocitos al endotelio vascular. CD11c/CD18 son esenciales para el proceso de migración y activación de muchos leucocitos como los neutrófilos (Das et al., 2016). Los leucocitos principalmente producen citoquinas y factores de crecimiento en el lugar de la lesión, como la interleucina (IL) 1 β y la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa que son proinflamatorios, mientras que la IL-4 es antiinflamatoria (Das et al., 2016) (Cieslik-Bielecka et al., 2012). Los monocitos se infiltran en la lesión y se diferencian en macrófagos, que producen colagenasas que actúan limpiando la herida. Estos, junto con los granulocitos, producen mediadores inflamatorios como leucotrienos B₄ y el factor activante de plaquetas, que estimulan la vasodilatación y facilitan la producción de citoquinas antiinflamatorias y de enzimas proteolíticas. Estos factores actúan sobre células endoteliales vasculares provocando la adhesión de neutrófilos y linfocitos y su migración a

los vasos. También se libera el factor de crecimiento transformante β , que activa los queratinocitos y los factores de crecimiento derivados de plaquetas, IL-1, factor de crecimiento fibroblástico y factor de necrosis tumoral alfa. Estas sustancias estimulan a los fibroblastos para producir colágeno que mejorará la angiogénesis y bloquean la actividad de las proteasas bacterianas (Kaori et al., 2013)(Serra-Mestre et al., 2014).

A continuación se produce una reepitelización, la formación de nuevos vasos sanguíneos y la síntesis de colágeno. Entre los factores de crecimiento liberados por las plaquetas se encuentra el factor de crecimiento vascular endotelial, que es un promotor de la angiogénesis. Otros serían el factor de crecimiento insulínico tipo 1, el factor de crecimiento fibroblástico, o el factor de crecimiento del tejido conectivo, entre cuyas funciones destacan la promoción de la división, la proliferación y la diferenciación celular, el aumento de la síntesis de colágeno, el estímulo de la angiogénesis y la retirada del tejido necrótico, con el fin de acelerar la reparación y la regeneración tisular. Además, el atrapamiento de células madre en el coágulo de fibrina permite la restauración vascular y tisular (Dohan Ehrenfest et al., 2012)(Serra-Mestre et al., 2014). Induce la diferenciación y la proliferación de osteoblastos, estimula la integración y el remodelado óseo, la respuesta mitogénica del periostio produciendo la reparación ósea y estimula la expresión del gen *RUNX2* (que codifica proteínas que favorecen la diferenciación osteoblástica), la mineralización de la matriz y la actividad de la fosfatasa alcalina, y disminuye la expresión del inhibidor de la mineralización facilitando la producción de nuevo hueso. (Sakio et al., 2017)

COMPLICACIONES

Los resultados exitosos del injerto de una fisura de hueso alveolar se definen como la preservación a largo plazo del hueso alveolar en el área de la hendidura; soporte funcional adecuado para las estructuras nasales; erupción, integridad y soporte periodontal de los dientes permanentes en el sitio de la fisura; y la habilidad de colocar implantes dentales osteointegrados cuando sea necesario (Precious, 2009)(Miller et al., 2010).

Si bien las investigaciones anteriores se han centrado en la tasa de éxito del injerto óseo, algunos estudios han discutido las tasas de complicaciones específicas (reportadas entre 15% y 40%), lo que podría influir significativamente en la necesidad de una reoperación (Shirani et al., 2012)(Almasri, 2012).

La dehiscencia de la herida puede conducir a una infección o exposición del injerto, o ambos, y puede ser causado por una cantidad excesiva de hueso injertado en la hendidura, tensión en el tejido blando después de cierre de la herida, trauma local postoperatorio, o deficiente cumplimiento de la higiene bucal postoperatoria. (Rychlik and Wójcicki, 2012)

Déficit en la vascularización de tejidos blandos sobre el injerto óseo y la presencia de exposición a los ambientes orales y nasales contaminados son los principales problemas relacionados con la exposición del injerto óseo, que puede conducir a una infección o reabsorción del injerto óseo, o ambos, con un volumen óseo final disminuido. Esto no necesariamente puede resultar en el fracaso del injerto si la herida fue desbridada adecuadamente y se administraron antibióticos de forma sistémica para permitir una adecuada cicatrización de heridas (Thuaksuban et al., 2010).

La infección en el sitio del injerto podría tener un efecto adverso sobre el resultado quirúrgico requiriendo una segunda intervención en un 85% de los casos.

TÉCNICA QUIRÚRGICA: INJERTO ÓSEO DE LA FISURA MAXILOPALATINA.

Bajo anestesia general, intubación orotraqueal, asepsia campo quirúrgico, campo estéril.

Se utiliza anestesia local con vasoconstrictor 1: 100,000 de epinefrina para infiltrar en el campo quirúrgico. Se realiza la preparación estéril para el desempeño técnico del injerto óseo autógeno a utilizar.

Cabe destacar la preferencia del injerto de cresta ilíaca anterior para la recolección de injertos óseos en la reconstrucción secundaria temprana de el maxilar fisurado en etapa de dentición mixta.



Figura 13: Altura
escotadura piriforme
alterada

PASO 1: Incisión

Con un bisturí hoja # 15, se hace una incisión a lo largo del margen de la fisura para separar los tejidos gingivales unidos en la región de la fistula; continuar la incisión lejos y alrededor de la fisura de forma circular. El tejido gingival de los dientes adyacentes debe ser decolado para elevar el colgajo. Extender la incisión verticalmente a lo largo del margen superior de la fistula a la altura del límite mucogingival; la incisión se realiza a través del periostio medial y lateralmente, pero debe ser superficial en la porción superior porque se utilizará para separar las capas oral y nasal, que no tienen hueso en esta zona. La incisión debe continuar palatalmente alrededor del margen de la hendidura.

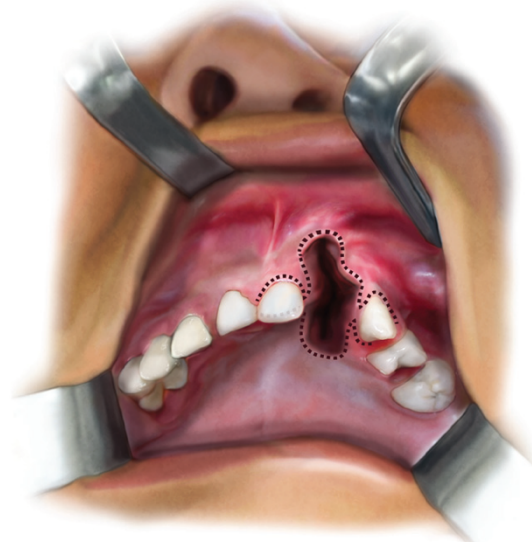


Figura 14: Delimitación Incisión

PASO 2: Elevación del colgajo

La disección subperióstica se realiza a partir de la cresta del alveolo. Superiormente se realiza la disección alrededor de la fístula con una combinación de disección roma y aguda usando una tijera Iris o Metzenbaum. La mucosa labial queda así separada desde el lado nasal para crear un colgajo de rotación. Es crítico que el hueso adyacente

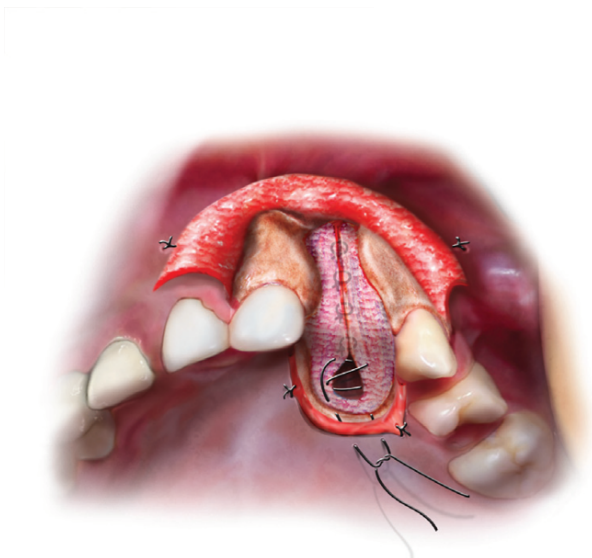


Figura 15: Sutura plano nasal

a la hendidura este completamente expuesto al nivel de la apertura piriforme, no solo para crear un lecho receptor adecuado, sino también para permitir la reconstrucción del piso y base nasal.

PASO 3: Cierre de la capa nasal

Se utiliza sutura reabsorbible vicryl 4.0 en una aguja cónica pequeña para cerrar la capa nasal desde la porción más superior

hasta llegar a la porción palatina de la fisura. La capa nasal del tejido blando debe estar en o por encima del piso nasal del lado no redondeado para permitir una adecuada reconstrucción nasal ósea.

Se prefieren las suturas, de modo que los nudos se encuentran dentro de la cavidad nasal con eversión del borde del tejido en la cavidad nasal.

La porción palatina de la capa oral está cerrada principalmente. A veces el colgajo palatino debe girarse sobre la fisura para ganar cierre.

PASO 4: Colocación de injerto óseo

Asegúrese de que los márgenes óseos de la fisura estén completamente libres de tejido blando; en la disección se debe observar la columna nasal anterior y el piso nasal y el borde piriforme. Algunos autores cortan un delgado injerto cortical para reconstruir el suelo nasal y para soportar el cierre del tejido blando. Antes de la colocación del injerto se perfora en múltiples lugares con una fresa # 701 para facilitar la vascularización.

El hueso esponjoso almacenado en hielo después de la cosecha 25 se empaqueta densamente en el defecto de la fisura desde la cresta alveolar hasta el borde piriforme, con ligero sobrellenado. La dimensión anteroposterior del hueso. Inmediatamente adyacente a la fisura siempre disminuye; por lo tanto, el injerto debe solaparse con los márgenes para crear una morfología alveolar normal. Algunos autores superponen una segunda tira cortical perforada sobre la superficie bucal del injerto esponjoso; la punta se extiende superiormente de

la espina nasal anterior a la región piriforme lateral tal que la punta proporciona soporte para la base de alar.

PASO 5: Cierre de la mucosa del vestíbulo maxilar

Se pueden usar varios colgajos para cerrar la mucosa oral del defecto; el cierre sin tensión es fundamental para evitar tanto la dehiscencia como la reabsorción excesiva del injerto. El colgajo de avance bucal deslizante es una técnica de uso frecuente con una incisión marginal en el lado vestibular del diente. La parte posterior de la fisura se transporta posteriormente al primer molar con una incisión de liberación vertical oblicuamente inclinada que se extiende superior al pliegue mucobucal que divide el ancho de banda tisular queratinizada a medida que la incisión progresa posteriormente tanto como sea posible. Con la incisión progresando lentamente superiormente dentro de la banda de la encía queratinizada a medida que el colgajo avanza, el tejido queratinizado es adelantado

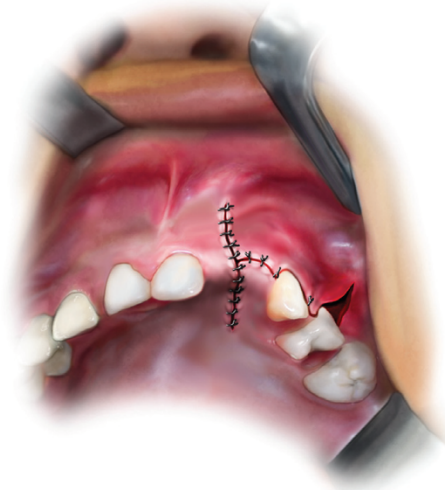


Figura 16: Sutura plano vestibular y palatino con descarga posterior

simultáneamente para apoyo periodontal. La disección subperióstica se realiza desde la incisión superior al reborde suborbitario para facilitar la liberación perióstica con un bísturi hoja # 15 y permitir el avance del colgajo. El colgajo es entonces es avanzado y luego asegurado a la mucosa oral adyacente en el lado no fisurado, o segmento premaxilar en pacientes con hendidura maxilar bilateral con suturas reabsorbibles, discontinua y bordes evertidos. Las ventajas técnicas de este colgajo incluyen irrigación predecible. suministro y mantenimiento de la encía adherida anteriormente. Sin embargo, posteriormente se deja un defecto que debe curarse por segunda intención. Esto combinado con disección subperióstica amplia inherente a la técnica, plantea la preocupación de un mayor retraso para el crecimiento maxilar inmaduro esqueléticamente (Figura 53-1, G).

Cuidados post operatorios

Los pacientes permanecen en el hospital durante 24 a 48 horas dependiendo de su evolución después de la operación.

Debe seguir indicaciones de seguir una dieta líquida clara en el día de la cirugía a una dieta líquida completa en el primer día postoperatorio, se mantienen en líquidos hasta el día 4, y luego dieta blanda. Los pacientes deben mantener una dieta blanda durante al menos 2 semanas y luego es permitido progresar lentamente a una dieta regular. Es importante animar a los pacientes a evitar comer alimentos crujientes o aquellos que requieren mordida, ya que implica el riesgo de trauma oclusal.

Es importante educar a los pacientes la necesidad de una higiene oral meticulosa.

La ortodoncia y movimiento del diente canino maxilar en la fisura puede comenzar después de 6 semanas siempre que los tejidos blandos se han curado completamente y el injerto óseo este consolidado.

Discusión

Una desventaja inherente del injerto óseo autógeno es su conocido potencial de reabsorción, que varía entre el 24% y 51% después del primer año (Thuaksuban et al., 2010). Mientras que la tasa de reabsorción tradicionalmente ha sido evaluado por radiografías convencionales, la precisión de la evaluación tridimensional con tomográfica computada lo convierte en el método más confiable (Rychlik and Wójcicki, 2012)(Forte et al., 2012).

La tasa de reabsorción en el sitio injertado también podría verse influenciada por infección, la presencia de un diente en el sitio de la hendidura, erupción de un diente a través del hueso injertado, la calidad y cantidad de hueso injertado, e incluso presión de los tejidos blandos. En estudios se indica una tasa de éxito del 73% como media de éxito reportadas en injerto óseo alveolar (Shirani et al., 2012)(Precious, 2009).

La edad fue un factor importante que influyó en la incidencia de las complicaciones postoperatorias y la necesidad de reoperación, la edad media de los pacientes con infección y que requirió reoperación fue de 23 años, lo que podría estar relacionado con problemas periodontales, la presencia de caries y el mal cumplimiento de las instrucciones sobre la higiene oral (Rawashdeh and Al Nimri, 2007).

El ancho de la fisura alveolar es una preocupación para la supervivencia del injerto, debido a que el injerto óseo alveolar en fisuras bilaterales se ha reportado que éstas son más críticas que fisuras unilaterales (Shirani et al., 2012). Otra consideración anatómica está relacionado con el tipo de fisura que se considera que influyen en los resultados (Rychlik and Wójcicki, 2012).

El flujo y velocidad de la sangre parecen estar disminuidas en el lado fisurado en las fisuras unilaterales, lo que podría influir en la revascularización postoperatoria en el centro del injerto, particularmente en fisuras bilaterales anchas (Mittermiller et al., 2018)(Milstein et al., 2013).

Los dientes en el área de la fisura alveolar pueden influir en los resultados del injerto tanto de manera buena como mala. Los dientes sanos mantienen una

altura ósea adecuada y pueden incluso ayudar a guiar la formación ósea.¹⁰ Sin embargo, dientes con enfermedad periodontal en el área de la hendidura puede ser una fuente potencial de infección (Dempf et al., 2002).

Otras variables como el estatus socioeconómico de la familia del paciente, experiencia del cirujano, severidad de la deformidad, deficiencia de tejido blando, cantidad de tejido cicatricial adyacente a la fisura alveolar, tratamiento ortodóntico prequirúrgico, incluyendo la expansión maxilar, y el cumplimiento del plan de tratamiento propuesto. Todos tienen un papel en el resultado quirúrgico final (Milstein et al., 2013; Rawashdeh and Al Nimri, 2007; Rychlik and Wójcicki, 2012).

Conclusiones

Los equipos que tratan a pacientes fisurados deben tener un ortodoncista con experiencia en anomalías dentofaciales de pacientes con fisura debido a la importancia del estado dental y desarrollo a tiempo del injerto.

De los tipos de injertos disponibles para injerto óseo secundario el gold standart sigue siendo la cresta ilíaca, ya que es un sitio ideal para el donante, especialmente con invasión mínima en la cosecha, y las preocupaciones por su morbilidad pueden ser exageradas. Los defensores de los sustitutos óseos hay que demostrar que no aumentan a largo plazo el riesgo de reabsorción.

Se debe tomar en cuenta la naturaleza tridimensional del defecto para corregir de forma confiable el defecto con una anatomía correcta.

Retrasar el injerto óseo hasta el crecimiento maxilar completo, pero antes de la erupción completa del diente canino maxilar es la tendencia actual (generalmente entre 8 y 10 años de edad). Debe existir una coordinación y planificación entre el Cirujano y ortodoncista para aumentar las tasas de éxito.

La corrección del defecto alveolar ayuda no solo a restaurar la continuidad del arco dental, sino también a dar apoyo la base nasal, estabilizar el maxilar y restaura el volumen al labio.

El uso de factores de crecimiento ha sido discutido ampliamente para mejorar las tasas de reabsorción y así aumentar los niveles de éxito del injerto, pero aún los resultados siguen siendo controvertidos y la mayoría con fundamentos empíricos. Actualmente no hay evidencia que sugiera que el PRP autólogo es valioso para el efecto sobre la reabsorción ósea para Injerto óseo alveolar (Sakio et al., 2017).

Para seguir avanzando, debemos evaluar nuestros protocolos de tratamiento en forma periódica, comparándolos con el “estado del arte”, para así orientar en forma objetiva el manejo de esta enfermedad, logrando avanzar hacia el manejo cada vez más óptimo de los pacientes con fisuras labio palatinas.

Resumen

La fisura labio palatina es la segunda malformación congénita más frecuente. En su génesis hay factores genéticos (25%) y ambientales siendo en general multifactorial. La incidencia en Chile es de aproximadamente 1 en 700 recién nacidos vivos. Las fisuras pueden afectar el labio a uno o ambos lados, el paladar o ambos. La evaluación genética es fundamental para descartar casos sindrómicos, siendo estos frecuentes en las fisuras asiladas de paladar. El tratamiento de esta enfermedad debe ser multidisciplinario e iniciarse en el periodo de recién nacido para garantizar los mejores resultados. El equipo debiera estar integrado por un otorrinolaringólogo, odontólogos de diferentes especialidades, genetista, fonoaudióloga y cirujano. El injerto óseo alveolar secundario y cierre de fistula debe cumplir con requisitos previos tales como la expansión maxilar en casos necesarios e idealmente realizarse en el periodo de erupción intraósea del diente canino. Actualmente no hay evidencia que sugiera que el PRP autólogo sea valioso para el efecto sobre la reabsorción ósea para Injerto óseo alveolar.

Sugerencias:

- Se sugieren investigaciones clínicas para cuantificar la tasa de reabsorción ósea en pacientes fisurados con grupo control versus injerto con PRP.
- Se sugieren estudios que cuantifiquen la cantidad de células madres necesarias para realizar un injerto óseo, además de definir el tejido más eficiente (pulpa dentaria, tejido graso, etc)

Anexos: Caso clínico 1 Unidad Fisurados HGF.

Paciente sexo femenino, 19 años de edad, Fisura maxilopalatina bilateral

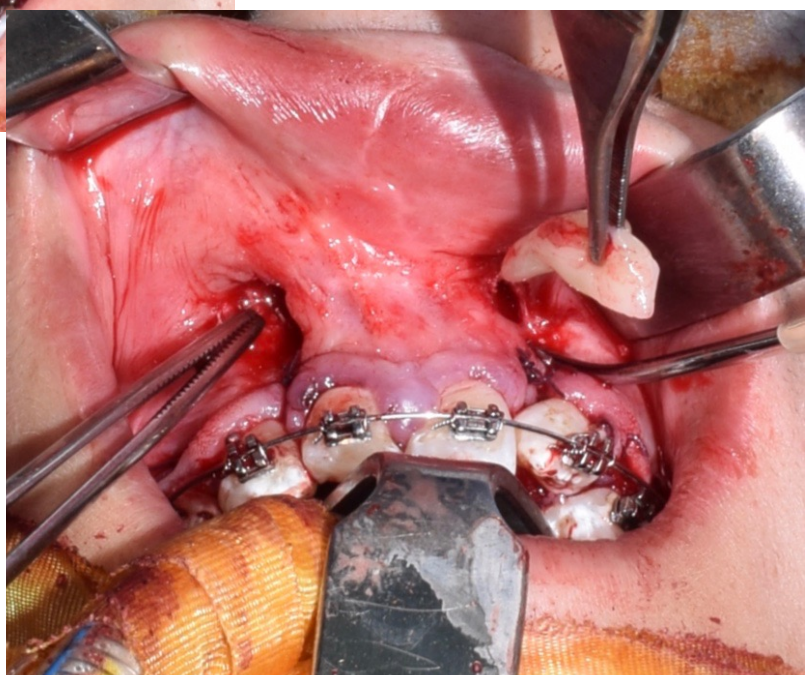


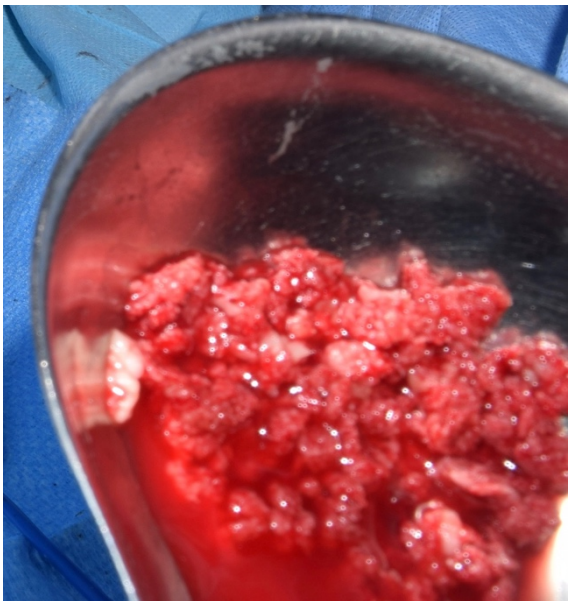
Cone beam: defecto óseo fisura maxiloalveolar bilateral, agenesia de laterales y caninos erupcionados con formación radicular completa.



Cavidad maxilopalatina luego de reconstrucción de planos nasal, palatino y parcialmente vestibular

Colocación de L-PRF sobre piso nasal

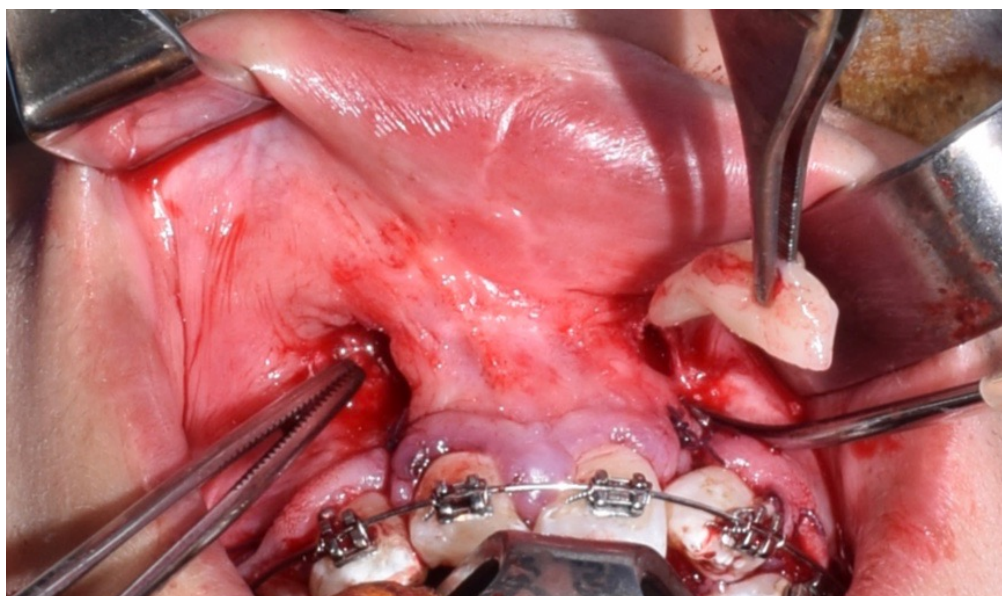




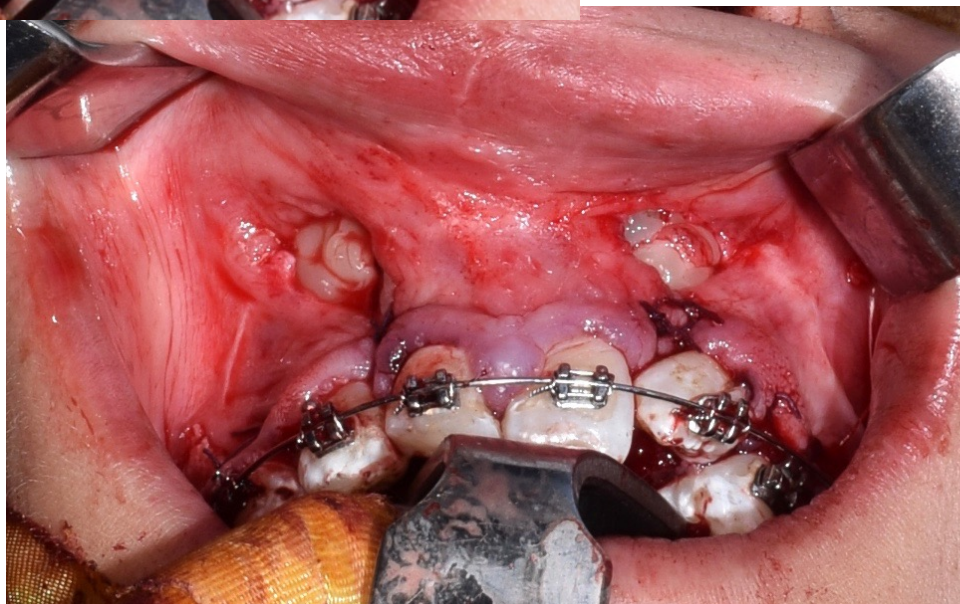
Recolección injerto óseo de cresta iliaca



Colocación injerto en fisura maxiloalveolar



Colocación L-PRF sobre injerto y bajo plano vestibular





Sutura hermética plano vestibular y palanino – Reconstrucción bilateral de reborde alveolar

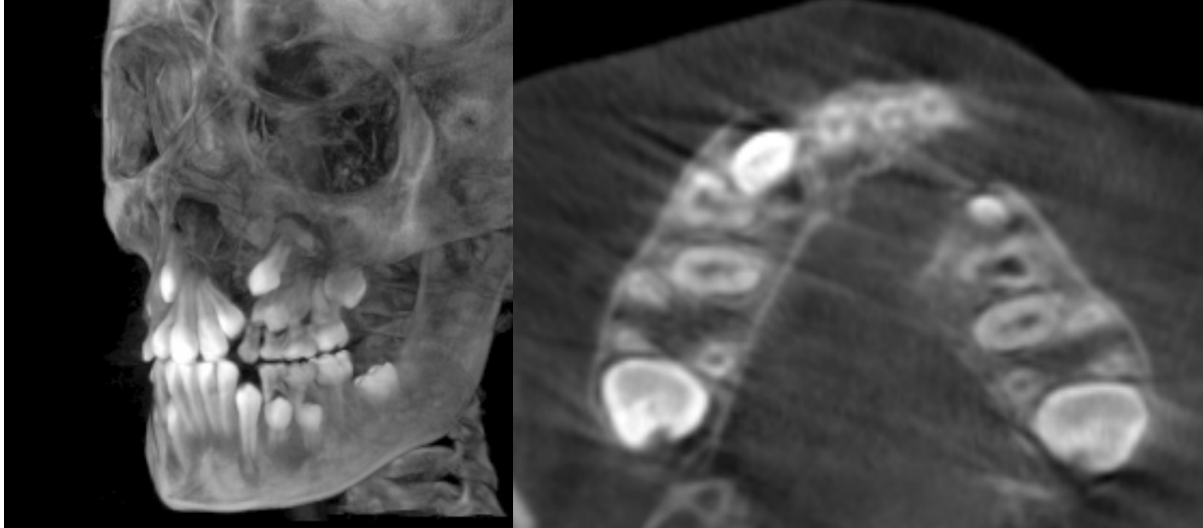


Control post operatorio 5 semanas.

Se observa mucosa sana sin signos de infección ni dehiscencias,
suturas en posición y una evolución favorable

Anexos: Caso clínico Unidad Fisurados HGF.

Paciente sexo femenino, 9 años de edad, Fisura Nasomaxilopalatina unilateral izquierda



Cone beam: defecto óseo fisura maxiloalveolar izquierda, incisivos laterales en evolución extraósea con 2/3 desarrollo radicular y caninos en evolución intraósea con 1/3 de formación radicular.



Se observa fistula alveolar izquierda e incisivo lateral semierupcionado.



Fístula nasopalatina



Fístula alveolopalatina



Colgajo crevicular y perifistula,
identificación de plano y reconstrucción
plano nasal con vycril 4.0

Dr. Mangili

Injerto óseo esponjoso de cresta iliaca
dentro de lecho con plano nasal y
palatino reconstruido.





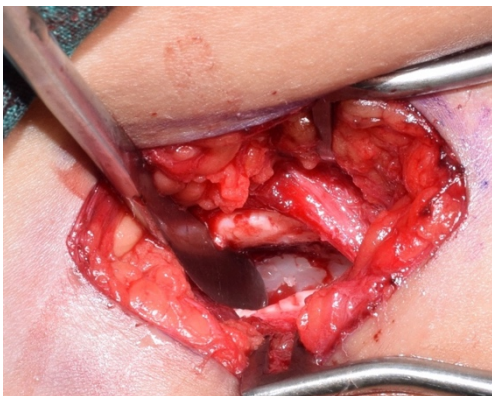
En el fondo del lecho injertado se observa la reconstrucción del plano nasal y se aprecia el plano vestibular.

Dr. Mangili

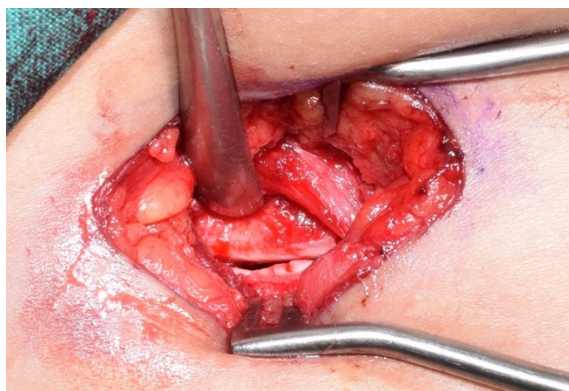
Plano vestibular reconstruido
suturado con vydril 4.0
mediante colgajo desplazado
gracias a descarga distal
ubicada en primer molar.



Toma de injerto cresta iliaca anterior derecha mediante un abordaje de 3 cm, con una osteotomía con cincel se eleva la porción más superior y se accede a hueso esponjoso, luego se sutura con vycril por plano dejando una mínima cicatriz.



Dr. Arancibia



**EN RESUMEN PREVIO A REALIZAR EL INJERTO ÓSEO SECUNDARIO
DEBEMOS CUMPLIR CON LO SIGUIENTE:**

*Dentición mixta segunda
fase temprana.*

*Expansión maxilar
transversal ya realizada
en casos de compresión.*

*Evolución intraósea del
diente canino durante su
trayectoria horizontal o
inclinada antes de llegar
a la fisura.*

*Extracciones dentarias de
dientes erupcionados
mínimo 45 días antes y
desinclusiones en el
intraoperatorio de dientes
incluidos en la fisura
alveolar.*

*Segmentos óseos
estables : mediante
splint, arcos de
ortodoncia o placas de
OTS.*

Bibliografia

- Al Harbi, H., Al Yamani, A., 2012. Long-term follow-up of tibial bone graft for correction of alveolar cleft. *Ann Maxillofac Surg* 2, 146–152. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.101341>
- Almasri, M., 2012. Reconstruction of the alveolar cleft: effect of preoperative extraction of deciduous teeth at the sites of clefts on the incidence of postoperative complications. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 50, 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.12.007>
- Berta, L., Fazzari, A., Ficco, A.M., Enrica, P.M., Catalano, M.G., Frairia, R., 2009. Extracorporeal shock waves enhance normal fibroblast proliferation in vitro and activate mRNA expression for TGF-beta1 and for collagen types I and III. *Acta Orthop* 80, 612–617. <https://doi.org/10.3109/17453670903316793>
- Birgfeld, C.B., Roberts, S., 2016. Discussion: Comparative Outcomes of Primary Gingivoperiosteoplasty and Secondary Alveolar Bone Grafting in Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate. *Plastic and Reconstructive Surgery* 137, 228–229. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001935>
- Bragdon, B., Moseychuk, O., Saldanha, S., King, D., Julian, J., Nohe, A., 2011. Bone Morphogenetic Proteins: A critical review. *Cellular Signalling* 23, 609–620. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.10.003>
- Calvo, A.M., Trindade-Suedam, I.K., da Silva Filho, O.G., Carvalho, R.M., de Souza Faco, R.A., Ozawa, T.O., Cintra, F., Trindade, A.S., Trindade, I.E.K., 2014. Increase in Age Is Associated With Worse Outcomes in Alveolar Bone Grafting in Patients With Bilateral Complete Cleft Palate: *Journal of Craniofacial Surgery* 25, 380–382. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000639>
- Carreira, A.C., Alves, G.G., Zambuzzi, W.F., Sogayar, M.C., Granjeiro, J.M., 2014. Bone Morphogenetic Proteins: structure, biological function and therapeutic applications. *Arch. Biochem. Biophys.* 561, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.011>
- Catalano, M.G., Marano, F., Rinella, L., de Girolamo, L., Bosco, O., Fortunati, N., Berta, L., Frairia, R., 2017. Extracorporeal shockwaves (ESWs) enhance the osteogenic medium-induced differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblast-like cells. *J Tissue Eng Regen Med* 11, 390–399. <https://doi.org/10.1002/term.1922>
- Chang, L., Wang, Y., Liu, H., 2016. [Evaluation of the timing of orthodontic arch expansion and graft in cleft lip and palate]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 34, 205–209.
- Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, B., Brendel, W., Forssmann, B., Walther, V., 1982. First Clinical Experience with

- Extracorporeally Induced Destruction of Kidney Stones by Shock Waves. *The Journal of Urology* 127, 417–420.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)53841-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)53841-0)
- Cho-Lee, G.-Y., García-Díez, E.-M., Nunes, R.-A., Martí-Pagès, C., Sieira-Gil, R., Rivera-Baró, A., 2013. Review of secondary alveolar cleft repair. *Ann Maxillofac Surg* 3, 46–50.
<https://doi.org/10.4103/2231-0746.110083>
- Cieslik-Bielecka, A., Dohan Ehrenfest, D.M., Lubkowska, A., Bielecki, T., 2012. Microbicidal properties of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma/Fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 26, 43S-52S.
- Craven, C., Cole, P., Jr, L.H., Stal, S., 2007. Ensuring Success in Alveolar Bone Grafting: A Three-Dimensional Approach. *THE JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY* 18, 5.
- Cunningham, N.S., Paralkar, V., Reddi, A.H., 1992. Osteogenin and recombinant bone morphogenetic protein 2B are chemotactic for human monocytes and stimulate transforming growth factor beta 1 mRNA expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89, 11740–11744.
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.24.11740>
- Das, S., Jhingran, R., Bains, V.K., Madan, R., Srivastava, R., Rizvi, I., 2016. Socket preservation by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: A clinico-radiographic study. *Eur J Dent* 10, 264–276.
<https://doi.org/10.4103/1305-7456.178298>
- Del Corso, M., Vervelle, A., Simonpieri, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., Dohan Ehrenfest, D.M., 2012. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 13, 1207–1230.
- Dempf, R., Teltzrow, T., Kramer, F.-J., Hausamen, J.-E., 2002. Alveolar Bone Grafting in Patients With Complete Clefts: A Comparative Study Between Secondary and Tertiary Bone Grafting. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 39, 18–25.
[https://doi.org/10.1597/1545-1569\(2002\)039<0018:ABGIPW>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1597/1545-1569(2002)039<0018:ABGIPW>2.0.CO;2)
- Di Meglio, F., Nurzynska, D., Castaldo, C., Miraglia, R., Romano, V., De Angelis, A., Piegari, E., Russo, S., Montagnani, S., 2012. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J. Cell. Mol. Med.* 16, 936–942. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01393.x>
- Dohan Ehrenfest, D.M., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbé, G., Del Corso, M., Inchingolo, F., Sammartino, G., 2012. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer

- comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol* 13, 1145–1152.
- Duffy, S., Noar, J.H., Evans, R.D., Sanders, R., 2000. Three-dimensional analysis of the child cleft face. *Cleft Palate Craniofac. J.* 37, 137–144. https://doi.org/10.1597/1545-1569_2000_037_0137_tdaotc_2.3.co_2
- Ensing, S., Kleinrouweler, C.E., Maas, S.M., Bilardo, C.M., Van der Horst, C.M. a. M., Pajkrt, E., 2014. Influence of the 20-week anomaly scan on prenatal diagnosis and management of fetal facial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44, 154–159. <https://doi.org/10.1002/uog.13291>
- Forte, A.J.V., da Silva Freitas, R., Alonso, N., 2012. Use of Three-Dimensional Computed Tomography to Classify Filling of Alveolar Bone Grafting. *Plastic Surgery International* 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/259419>
- Gerdesmeyer, L., Frey, C., Vester, J., Maier, M., Weil, L., Weil, L., Russlies, M., Stienstra, J., Scurran, B., Fedder, K., Diehl, P., Lohrer, H., Henne, M., Gollwitzer, H., 2008. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med* 36, 2100–2109. <https://doi.org/10.1177/0363546508324176>
- Guía GES, 2015. Guía GES-Fisuraa labiopalatina.
- Guo, J., Meng, Z., Chen, G., Xie, D., Chen, Y., Wang, H., Tang, W., Liu, L., Jing, W., Long, J., Guo, W., Tian, W., 2012. Restoration of critical-size defects in the rabbit mandible using porous nanohydroxyapatite-polyamide scaffolds. *Tissue Eng Part A* 18, 1239–1252. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0503>
- Guo, S., Dipietro, L.A., 2010. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 89, 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Haupt, G., Haupt, A., Ekkernkamp, A., Gerety, B., Chvapil, M., 1992. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 39, 529–532. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90009-L](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90009-L)
- Hofmann, A., Ritz, U., Hessmann, M.H., Alini, M., Rommens, P.M., Rompe, J.-D., 2008. Extracorporeal Shock Wave-Mediated Changes in Proliferation, Differentiation, and Gene Expression of Human Osteoblasts: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 65, 1402–1410. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318173e7c2>
- Hollister, M.C., Weintraub, J.A., 1993. The association of oral status with systemic health, quality of life, and economic productivity. *J Dent Educ* 57, 901–912.

- Huisstede, B.M.A., Gebremariam, L., van der Sande, R., Hay, E.M., Koes, B.W., 2011. Evidence for effectiveness of Extracorporeal Shock-Wave Therapy (ESWT) to treat calcific and non-calcific rotator cuff tendinosis – A systematic review. *Manual Therapy* 16, 419–433. <https://doi.org/10.1016/j.math.2011.02.005>
- Jun, S.-H., Lee, E.-J., Jang, T.-S., Kim, H.-E., Jang, J.-H., Koh, Y.-H., 2013. Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) loaded hybrid coating on porous hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 24, 773–782. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4822-0>
- Kademani, D., Tiwana, P.S., 2016. *Atlas of oral & maxillofacial surgery*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Kaori, Y., Yoshinori, S., Eriko, M., Masaru, H., Izumi, A., 2013. Effect of platelet-rich plasma on bone engineering with an alloplastic substitute containing BMP2. *Bio-Medical Materials and Engineering* 163–172. <https://doi.org/10.3233/BME-130741>
- Kempen, D.H.R., Lu, L., Hefferan, T.E., Creemers, L.B., Maran, A., Classic, K.L., Dhert, W.J.A., Yaszemski, M.J., 2008. Retention of in vitro and in vivo BMP-2 bioactivities in sustained delivery vehicles for bone tissue engineering. *Biomaterials* 29, 3245–3252. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.031>
- Kim, J., McBride, S., Dean, D.D., Sylvia, V.L., Doll, B.A., Hollinger, J.O., 2014. In vivo performance of combinations of autograft, demineralized bone matrix, and tricalcium phosphate in a rabbit femoral defect model. *Biomed Mater* 9, 035010. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/9/3/035010>
- Kyung, H., Kang, N., 2015. Management of Alveolar Cleft. *Archives of Craniofacial Surgery* 16, 49. <https://doi.org/10.7181/acfs.2015.16.2.49>
- Mazor, Z., Horowitz, R.A., Del Corso, M., Prasad, H.S., Rohrer, M.D., Dohan Ehrenfest, D.M., 2009. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J. Periodontol.* 80, 2056–2064. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090252>
- Miller, L.L., Kauffmann, D., St. John, D., Wang, D., Grant, J.H., Waite, P.D., 2010. Retrospective Review of 99 Patients With Secondary Alveolar Cleft Repair. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 68, 1283–1289. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.106>
- Milstein, D.M.J., Cheung, Y.W., Žiūkaitė, L., Ince, C., van den Akker, H.P., Lindeboom, J.A.H., 2013. An integrative approach for comparing microcirculation between normal and alveolar cleft gingiva in children scheduled for secondary bone grafting procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral*

- Pathology and Oral Radiology 115, 304–309.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.019>
- Mittermayr, R., Hartinger, J., Antonic, V., Meinel, A., Pfeifer, S., Stojadinovic, A., Schaden, W., Redl, H., 2011. Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) Minimizes Ischemic Tissue Necrosis Irrespective of Application Time and Promotes Tissue Revascularization by Stimulating Angiogenesis: *Annals of Surgery* 253, 1024–1032.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182121d6e>
- Mittermiller, P.A., Sethi, H., Morbia, R.P., Johns, D., Baylan, J., Lorenz, H.P., Khosla, R.K., 2018. Anatomical Nasal Lining Flaps for Closure of the Nasal Floor in Unilateral and Bilateral Cleft Lip Repairs Reduce Fistulas at the Alveolus: *Plastic and Reconstructive Surgery* 142, 1549–1556.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004986>
- Nagashima, H., Sakamoto, Y., Ogata, H., Miyamoto, J., Yazawa, M., Kishi, K., 2014. Evaluation of Bone Volume after Secondary Bone Grafting in Unilateral Alveolar Cleft Using Computer-Aided Engineering. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 51, 665–668. <https://doi.org/10.1597/13-045>
- Precious, D.S., 2009. A New Reliable Method for Alveolar Bone Grafting at About 6 Years of Age. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67, 2045–2053.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.102>
- Rawashdeh, M.A., Al Nimri, K.S., 2007. Outcome of Secondary Alveolar Bone Grafting Before and After Eruption of the Canine in Jordanian Patients With Cleft Lip and Palate: *Journal of Craniofacial Surgery* 18, 1331–1337.
<https://doi.org/10.1097/scs.0b013e31814e059b>
- Rawashdeh, M.A., Telfah, H., 2008. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46, 665–670.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.07.184>
- Runyan, C.M., Ali, S.T., Chen, W., Calder, B.W., Rumburg, A.E., Billmire, D.A., Taylor, J.A., 2014. Bone tissue engineering by way of allograft revitalization: mechanistic and mechanical investigations using a porcine model. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 72, 1000.e1–11. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.01.017>
- Rychlik, D., Wójcicki, P., 2012. Bone Graft Healing in Alveolar Osteoplasty in Patients With Unilateral Lip, Alveolar Process, and Palate Clefts: *Journal of Craniofacial Surgery* 23, 118–123. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318240faa0>
- Sakio, R., Sakamoto, Y., Ogata, H., Sakamoto, T., Ishii, T., Kishi, K., 2017. Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Grafting of Alveolar Clefts. *J Craniofac Surg* 28, 486–488.
<https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003345>

- Salgado-Peralvo, Á.O., Salgado-García, Á., Arriba-Fuente, L., 2017. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* 39, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.03.001>
- Santiago, P.E., Schuster, L.A., Levy-Bercowski, D., 2014. Management of the Alveolar Cleft. *Clinics in Plastic Surgery* 41, 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.01.001>
- Schnependahl, J., Jungbluth, P., Lögters, T.T., Sager, M., Wild, M., Hakimi, M., Windolf, J., Grassmann, J.P., 2015. Treatment of a diaphyseal long-bone defect with autologous bone grafts and platelet-rich plasma in a rabbit model. *Vet Comp Orthop Traumatol* 28, 164–171. <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-05-0079>
- Serra-Mestre, J.M., Serra-Renom, J.M., Martinez, L., Almadori, A., D'Andrea, F., 2014. Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable pro-survival strategy for fat grafts? *Aesthetic Plast Surg* 38, 1041–1049. <https://doi.org/10.1007/s00266-014-0374-7>
- Shirani, G., Abbasi, A.J., Mohebbi, S.Z., 2012. Need for Revision Surgery After Alveolar Cleft Repair. *Journal of Craniofacial Surgery* 23, 378–381. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e318240fe7f>
- Sivak, W.N., MacIsaac, Z.M., Rottgers, S.A., Losee, J.E., Kumar, A.R., 2014. Management of Failed Alveolar Bone Grafts: Improved Outcomes and Decreased Morbidity with Allograft Alone. *Plastic and Reconstructive Surgery* 133, 345–354. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000436855.17280.c4>
- Sjokkbølge- og trykkløsebehandling ved kroniske muskel- og skjelettsmerter [WWW Document], n.d. . Tidsskrift for Den norske legeforening. URL <https://tidsskriftet.no/2010/12/oversiktsartikkel/sjokkbolge-og-trykkløsebehandling-ved-kroniske-muskel-og-skjelettsmerter> (accessed 12.10.18).
- Swiontkowski, M.F., 2010. Extracorporeal Shock-Wave Therapy Compared with Surgery for Hypertrophic Long-Bone Nonunions. *Yearbook of Orthopedics* 2010, 26–27. [https://doi.org/10.1016/S0276-1092\(10\)79704-2](https://doi.org/10.1016/S0276-1092(10)79704-2)
- Thuaksuban, N., Nuntanaranont, T., Pripatnanont, P., 2010. A comparison of autogenous bone graft combined with deproteinized bovine bone and autogenous bone graft alone for treatment of alveolar cleft. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39, 1175–1180. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.07.008>
- Vyas, R.M., Warren, S.M., 2014. Unilateral Cleft Lip Repair. *Clinics in Plastic Surgery* 41, 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.009>

Weissler, E.H., Paine, K.M., Ahmed, M.K., Taub, P.J., 2016. Alveolar Bone Grafting and Cleft Lip and Palate: A Review. *Plastic and Reconstructive Surgery* 138, 1287–1295.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002778>