

Artículo original

Uso de plasma rico en factores de crecimiento para disminuir la recurrencia de fistulas nasopalatinas en pacientes con antecedente de paladar hendido

Karina Jiménez Barragán,* Jorge Glicerio González Sánchez*

Resumen

ANTECEDENTES

El paladar hendido es la malformación congénita más frecuente de la cabeza y cuello. En México ocurren al año 3,521 casos nuevos. Se reporta que alrededor de 20 a 30% de los pacientes sometidos a palatoplastia primaria experimentan recurrencia de fistula, por lo que requieren una nueva intervención quirúrgica. Esto representa un alto costo para el país, aumentan el riesgo para el paciente y empeora su calidad de vida. El plasma rico en factores de crecimiento es un hemoderivado autólogo con el que se han obtenido beneficios, ya que su administración acelera la regeneración celular, la neovascularización y la osteogénesis, entre otras. No se ha reportado su administración en reparación de fistulas nasopalatinas.

OBJETIVO

Demostrar que el uso de plasma rico en factores de crecimiento disminuye la recurrencia de fistulas nasopalatinas.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre abril de 2008 y junio de 2009 se realizó un estudio experimental, prospectivo y de cohorte con siete pacientes con 10 fistulas nasopalatinas, las cuales se cerraron por medio de colgajos mucoperiósticos locales e injertos óseos autólogos mezclados con plasma rico en factores de crecimiento.

RESULTADOS

Se dio seguimiento de 6 a 12 meses y se demostró que 90% de las fistulas cerraron completamente ($p = 0.14$); este índice de recurrencia fue menor al reportado por otros autores. Posteriormente, las variables de los cierres se estudiaron y compararon y ninguna resultó estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

El uso de plasma rico en factores de crecimiento durante el cierre de fistulas nasopalatinas es eficaz, seguro y de bajo costo para el paciente.

Abstract

BACKGROUND

Cleft palate is the most frequent congenital malformation of head and neck. In Mexico there are 3,521 new cases a year. About 20-30% of patients submitted to primary palatoplasty have fistula's recurrence, requiring a new surgical event. This represents a high cost for the country, as well as increased risk for patient and life-quality worsening. Plasma rich in growth factors is an autologous hemoderivative that has showed to have benefits such as accelerated cell regeneration, neovascularization, osteogenesis, among others. Its use has not been reported in nasopalate fistulas repair.

OBJECTIVE

To demonstrate that the use of plasma rich in growth factors reduces the nasopalate fistulas recurrence.

PATIENTS AND METHOD

An experimental and prospective study was done from April 2008 to June 2009, with a total of seven patients, 10 nasopalate fistulas, which were closed by local mucoperiosteal flaps, placement of autologous bone graft mixed with the plasma rich in growth factors.

RESULTS

With a following of 6-12 months, the complete closure of fistulas was demonstrated in 90% ($p = 0.14$), reducing the recurrence rate reported by other authors. Variables were studied to compare them with the closure; none of them resulted statistically significant.

CONCLUSIONS

The use of plasma rich in growth factors during the nasopalate fistulas closure is effective, safe and of low-cost for patient.

Palabras clave:

fistulas nasopalatinas, paladar hendido, plasma rico en factores de crecimiento.

Key words:

nasopalate fistulas, cleft palate, plasma rich in growth factors.

Paladar hendido

El paladar hendido es la malformación congénita más frecuente de la cabeza y cuello. Puede acompañarse o no de hendidura labial o alveolar. La comunicación con la cavidad nasal depende del grado de severidad de la hendidura.

En la población de pacientes con labio y paladar hendido ocurre paladar hendido sin defecto en el labio en 30%, paladar hendido con hendidura labial y alveolar en 45% y labio hendido sin defecto en el paladar en 25%. Se ha observado que la incidencia es ligeramente mayor (65.4%) en mujeres con fisuras en el paladar secundario.

Su incidencia, por condiciones geográficas y raciales, varía en todo el mundo. Son pocos los trabajos en los que se separa la incidencia de paladar hendido con o sin labio hendido; la mayor parte reporta la incidencia en forma general. Se sabe que el labio y paladar hendidos se manifiestan mundialmente entre 0.8 y 1.6 casos por cada 1,000 nacidos vivos. Se dice que en los caucásicos ocurre en 1 por cada 1,000 nacidos vivos. Quienes tienen las incidencias más altas son los nativos americanos y los japoneses (3.74 y 3.36 por cada 1,000 nacidos vivos). En el mundo las menores incidencias (de 0.4 a 0.8 por cada 1,000 nacidos vivos) ocurren en la raza negra. En México existe un estudio de Armendares y Lisker en el que se reportó una incidencia de 1.39 casos por cada 1,000 nacidos vivos.³ Pérez Molina y col. reportaron en 1993, en un estudio realizado en dos hospitales públicos de Guadalajara, una incidencia de 1.3 por cada 1,000 nacidos vivos.⁴ La incidencia reportada por diferentes autores en distintos países se expone en el Cuadro 1.¹⁻²⁵

La incidencia en México es de 3,521 casos nuevos cada año, lo que corresponde a 9.6 casos nuevos por día. En 2003 se reportó una prevalencia de 139,000 mexicanos afectados por alguna variedad de labio y paladar hendidos.²⁶

Un estudio, realizado en Montreal, acerca de todos los niños que nacieron con labio y paladar hendidos entre 1950 y 1996 concluyó que el nacimiento de estos niños predomina significativamente en verano, probablemente por deficiencias nutricionales durante los meses de noviembre y diciembre.²⁷

Emбриología

Durante la cuarta semana de gestación los arcos braquiales emergen lateralmente. El primer par comprende los arcos maxilares y mandibulares, que forman los procesos maxilares y mandibulares. Cinco estructuras primordiales que se encuentran por arriba de la cavidad oral forman la cara –el proceso frontal, dos procesos maxilares y dos procesos mandibulares– durante la quinta y sexta semanas de gestación. Durante la cuarta semana de gestación el mesodermo y el ectodermo del proceso frontal proliferan y dan lugar a los procesos nasales. Éstos se dividen en procesos laterales nasales, que formarán las alas nasales, y en procesos nasales mediales, que formarán el labio superior, el filtrum, la premaxila y las encías del área de los incisivos superiores.

La osteogénesis del hueso maxilar comienza a partir del mesénquima del proceso maxilar y se desarrolla en tres direcciones: 1) hacia delante y arriba del proceso frontonasal para unirse con la premaxila, 2) hacia abajo para formar el hueso alveolar, y 3) hacia dentro para formar junto con la premaxila el paladar duro. Los procesos palatinos crecen hacia la línea media hasta unirse. La parte posterior de los

* Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Karina Jiménez B. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Dr. Valentín Gómez Farías. Av. Soledad Orozco 203, colonia El Capullo, CP 45150, Zapopan, Jalisco.

Recibido: enero, 2011. Aceptado: marzo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Barragán K, González-Sánchez JG. Uso de plasma rico en factores de crecimiento para disminuir la recurrencia de fistulas nasopalatinas en pacientes con antecedente de paladar hendido. An Orl Mex 2011;56(2):63-75.

Cuadro 1. Incidencia de labio y paladar hendidos en diferentes países

País	Incidencia por cada 1,000 nacidos vivos
Mundial	0.8-1.6
Europa	
Alemania	1.88
Dinamarca	1.70
Escocia	1.53
Eslovenia	1.64
España	0.50
Finlandia	1.72
Francia	3.20
Inglaterra	1.40
Irlanda	1.28
Italia	1.30
Lituania	1.84
Suecia	2.00
América	
Chile	1.52
Estados Unidos	0.77-1.9
México	
Ciudad de México	1.39
Guadalajara	1.30
Monterrey	1.10
Asia	
Filipinas	1.94
Hawai	1.25
Irán	2.14
Japón	2.13
Corea	1.81
Africa	
Nigeria	0.369
Oceanía	
Australia	0.78

procesos palatinos se une con el borde inferior del tabique nasal para formar el paladar blando.

Las hendiduras se forman cuando en algún punto de la vida embrionaria no ocurre la fusión de alguno de los procesos. Durante la sexta semana de gestación los procesos laterales nasales y el medial nasal se fusionan con el proceso maxilar, por lo que una falla en esta fase producirá un labio o alveolo hendido. El cierre del paladar secundario (posterior al foramen incisivo) se realiza aproximadamente dos semanas después del cierre del paladar primario (anterior al foramen incisivo); sin embargo, una interferencia en el cierre del paladar primario puede prevalecer y dar lugar a paladar, labio y alveolo hendidos. Una hendidura de paladar secundario, sin hendidura de paladar primario, puede ocurrir por alguna interferencia posterior al cierre del paladar primario y del labio. El paladar hendido submucoso se forma por una falta

de cierre, algunas semanas después del cierre del paladar secundario, y se manifiesta clínicamente como úvula bifida.

Anatomía

El paladar forma el techo de la cavidad oral y el piso nasal; así, separa la cavidad nasal de la oral y la nariz de la orofaringe. Se compone de dos regiones: los dos tercios anteriores, denominados “paladar duro”, y el tercio posterior, denominado “paladar blando”.

El paladar duro está formado por las apófisis palatinas de los maxilares y las láminas horizontales de los huesos palatinos. El orificio incisivo es la desembocadura del conducto incisivo, que está situado después de los incisivos centrales superiores. Por este conducto pasan el nervio y la arteria nasopalatina; medial al tercer molar superior se encuentra el orificio palatino mayor, por el cual emergen los nervios y arterias palatinas mayores.

Clasificación

A lo largo de la historia se han utilizado diversos sistemas para clasificar a los pacientes con labio y paladar hendidos. En 1922 Davies y Ritchie clasificaron por primera vez las hendiduras de labio y paladar de acuerdo con su posición y en relación con el proceso alveolar. En 1931 Veau clasificó las hendiduras en cuatro grupos: paladar blando, paladar duro y blando, hendiduras completas unilaterales y hendiduras completas bilaterales. En 1937 Veau modificó esta clasificación, que reclasificó en tres categorías: deformidades del paladar primario, deformidades del paladar secundario y deformidades del paladar primario y del paladar secundario (Cuadro 2).

A partir de esta clasificación se han propuesto diferentes clasificaciones; sin embargo, los diversos centros hospitalarios no las han unificado, por lo que se necesita un sistema de clasificación de uso mundial para que los datos de los pacientes sean compatibles.²⁸

Origen

Diversos estudios demuestran que existen factores genéticos y ambientales responsables de la aparición de una hendidura facial.²⁹ Existen cuatro categorías genéticas que al parecer están relacionadas con hendiduras de labio y paladar:

- Genes expresados en un locus específico durante la formación del paladar, como los factores transformadores

Cuadro 2. Clasificación de Veau

1. Hendidura de paladar blando
2. Hendidura de paladar duro y blando
3. Labio y paladar hendidos unilaterales
4. Labio y paladar hendidos bilaterales

de crecimiento A y B (TGFA, TGFB2, TGFB3). En pacientes con labio y paladar hendidos se ha encontrado que la incidencia del alelo TGFA es alta en el locus Taq 1.³⁰

- Genes que no afectan directamente, pero que están relacionados con el origen por su acción biológica.³⁰ El gen del receptor del ácido retinoico (RARA), ubicado en el cromosoma 17q21, está implicado en la patogénesis de las hendiduras. No se sabe si las hendiduras de labio y paladar se deben a dos diferentes alelos RARA o si se deben a dos genes diferentes pero conectados en el mismo locus. Además, se han asociado otros genes, como el gen del receptor de metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), el gen del ácido fólico (*FOLR1*) y el gen *NAT1*.³¹
- Genes o locus cromosómicos identificados en animales en experimentación, como los genes *MSX-1* en 4p16, *MSX-2* y *MSX-3*. El gen *MSX-1* afecta la interacción entre el epitelio y el mesénquima durante el desarrollo óseo y dental y se considera un gen que puede ser responsable de paladar hendido y la oligodontia.³²
- Genes relacionados con las interacciones del metabolismo xenobiótico, como el sistema citocromo P450.³⁰

En algunos casos también se ha relacionado un gen del brazo largo del cromosoma X como responsable de la aparición de labio y paladar hendidos.³³

El origen de las hendiduras puede ser monogénico o poligénico, o depender de la interacción genoma-ambiente. El consumo de alcohol etílico se ha relacionado con la aparición de hendiduras.³⁴ Más específicamente, las madres que consumen bebidas alcohólicas cinco veces al día, tres o más veces a la semana, un mes antes y tres meses después de la concepción corren un gran riesgo de tener un hijo con hendiduras.³⁵ El consumo de bebidas alcohólicas en pequeñas cantidades no se considera un factor etiológico de labio y paladar hendidos.

Se ha encontrado que el tabaquismo durante el embarazo, especialmente con otros factores agravantes, como diabetes mellitus e hipertensión, se relaciona con la aparición de labio y paladar hendidos.³⁶ El riesgo está directamente relacionado con el número de cigarros que se fumen al día. No se ha demostrado que el tabaquismo durante el embarazo ocasione por sí solo hendiduras.

Se ha investigado la posibilidad de que algunos virus durante el embarazo ocasionen labio y paladar hendidos. En recién nacidos con labio y paladar hendidos se han hecho estudios mediante ELISA para detectar anticuerpos contra rubéola, influenza, parotiditis, hepatitis B, citomegalovirus y Epstein-Barr. Se demostró que los virus que probablemente están relacionados con la aparición de labio y paladar

hendidos son rubéola, influenza, citomegalovirus y Epstein-Barr.^{37,38}

La administración de ciertos medicamentos durante el embarazo se ha relacionado con la aparición de labio y paladar hendidos. Entre éstos se incluyen antiepilepticos –fenobarbital y difenilhidantoína–, preparaciones salicílicas, benzodiacepinas, cortisona, aminopterona y talidomida. Se ha demostrado que la administración de ácido retinoico contra el acné durante el embarazo causa deformidades, como labio y paladar hendidos; sin embargo, como la vitamina A es importante para el desarrollo del paladar primario puede utilizarse como complemento nutricional.³⁹ En animales de experimentación se ha encontrado que la radiación puede causar labio y paladar hendidos.³⁸

La deficiencia de ácido fólico puede ser responsable de muchas anormalidades congénitas, como las hendiduras, pero este efecto depende del fenotipo materno o fetal. Se recomienda la administración de ácido fólico durante el periodo de concepción; sin embargo, se cuestiona su acción preventiva en cuanto a las hendiduras y se piensa que es posible que su acción sea dependiente de la dosis.³⁰

Las madres que sufren diabetes mellitus tienen 1.4 veces más riesgo, que las no diabéticas, de tener un hijo con labio y paladar hendidos. El riesgo es directamente proporcional a las concentraciones de glucosa; por tanto, éste desaparece si la glucosa está controlada.⁴⁰

En cuanto a la edad materna no se considera que las edades avanzadas sean factores responsables de hendiduras. Se ha observado que las madres menores de 30 años tienen más riesgo de tener un hijo con labio y paladar hendidos que las mayores de 30 años.⁴¹

Malformaciones asociadas

Con frecuencia pueden coexistir otras malformaciones en pacientes con labio y paladar hendidos. Diversos estudios reportan que 7 a 37% de los pacientes con labio y paladar hendidos tienen otras malformaciones congénitas. Esta variación se debe a que no todos los estudios utilizan los mismos criterios de evaluación. Algunos sólo reportan la incidencia en recién nacidos vivos y otros incluyen también los abortos y óbitos. Además, algunos estudios se realizan en hospitales urbanos de primer nivel y otros se realizan en zonas rurales. Un estudio publicado en el año 2000 y realizado en Strasbourg –en el cual se estudiaron todos los recién nacidos, abortos y óbitos de 1979 a 1996– reportó que 13.6% de los pacientes con labio hendido y 46.7% de los pacientes con paladar hendido tenían otras malformaciones congénitas. En este estudio las malformaciones asociadas más comunes en pacientes no sindrómicos fueron, en orden descendente, las anormalidades del sistema esquelético (15.2%), las anormalidades del siste-

ma nervioso central (14.3%), los defectos del tubo neural y los defectos cardiovasculares (8.8%), así como los defectos del tabique ventricular. Las anomalías congénitas menos observadas, pero que representan mayor riesgo en pacientes con labio y paladar hendidos, fueron: anoftalmia, microftalmia, agenesia renal, atresia anal y hernia diafragmática. El porcentaje de pacientes con síndromes cromosómicos fue: de 6.4% para pacientes con paladar hendido, de 3.4% para pacientes con labio hendido y de 11.7% para pacientes con labio y paladar hendidos, con un promedio de 7.8%. Los síndromes cromosómicos asociados fueron, en orden descendente, trisomía 13, trisomía 18, del4q, del21q, del13q, 47XXX, 47XXY y 45X. Los síndromes no cromosómicos asociados fueron: Cornelio Lange, Ivemark, velocardiofacial, orofaciодigital, Kippel-Feil, VATER, Moebius, Stickler, otopalatodigital, Goldenhar, Meckel, Adams-Oliver y Treacher-Collins.¹⁰ Los pacientes con secuencia Pierre Robin padecen la tríada de paladar hendido, micrognatia y glosoptosis. En ellos hay una falla en el desarrollo mandibular, por lo que la lengua es incapaz de descender a la cavidad oral e impide el cierre completo del paladar. Afortunadamente, esto ocurre en 1 por cada 8,000 nacidos vivos.

Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico de las hendiduras craneofaciales puede establecerse prenatalmente con métodos de imagen tridimensionales. El ultrasonido transvaginal al inicio del segundo trimestre puede detectar el labio hendido en la mayoría de los casos. El ultrasonido 3D o 4D puede ubicar más fácilmente, en el segundo trimestre de gestación, una hendidura labial. El diagnóstico prenatal de paladar hendido puede establecerse en tiempo real mediante la imagen de una resonancia magnética,⁴² así como mediante un ultrasonido 3D con técnica reversa.⁴³

Si no se realiza el diagnóstico prenatal, estas malformaciones se hacen obvias al nacimiento; sin embargo, se reporta que a 28% de los pacientes con paladar hendido no se les realizó un diagnóstico en el primer día de vida extrauterina. Por esta razón, se recomienda una exploración física minuciosa en todos los recién nacidos. Si se diagnostica una hendidura, la Asociación Americana de Paladar Hendido recomienda realizar el protocolo de estudio siguiente:

- Examen físico completo con insistencia en la capacidad alimenticia y el desarrollo.
- Descartar deficiencias cardiopulmonares.
- Examen genético completo.
- Diagnóstico sindromático, incluidos estudios radiográficos y análisis cromosómico.
- Examen completo otorrinolaringológico.
- Estudios de audición.

- Detección de apnea del sueño.
- Examen odontológico.
- Tomar fotografías y radiografías para planear el tratamiento.
- Apoyo psicológico.
- Evaluación y planeación quirúrgica.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con paladar hendido debe realizarse de manera interdisciplinaria. Los profesionales que deben conformar el equipo terapéutico son: otorrinolaringólogo, especialista en lenguaje, ortodoncista, pediatra, cirujano maxilofacial, cirujano plástico, audiólogo, genetista, psicólogo, enfermera y trabajadora social, entre otros.

Los objetivos del tratamiento en niños con labio y paladar hendidos son: reparar el defecto estructural, alcanzar habla, lenguaje y audición normales, buena oclusión e higiene dental y optimizar el desarrollo psicosocial.

Existen diversos protocolos sobre el manejo que debe tener un paciente con labio y paladar hendidos. Desafortunadamente, cada centro hospitalario se maneja de diferente manera. En general, al diagnosticar a un recién nacido con labio y paladar hendidos éste debe ser enviado a un equipo médico especializado. Este equipo debe realizar un examen físico completo, así como estudios de laboratorio y gabinete en búsqueda de otras anomalías congénitas. El tratamiento debe discutirse con la familia. Si es necesario, se realiza ortopedia maxilar. Deben darse consejos acerca de cómo alimentar al paciente y vigilar la talla y el peso. Se realiza estudio audiológico por medio de emisiones otoacústicas evocadas y respuestas auditivas evocadas del tallo cerebral. Debe descartarse otitis media serosa. Se da a la familia apoyo psicológico.⁴⁴

Entre tres y cinco meses de edad se recomienda reparar la hendidura labial, así como verificar la necesidad de realizar miringotomía o colocar tubos de ventilación durante el mismo acto quirúrgico, si fuera necesario. A los seis meses debe verificarse la audición, y sucesivamente cada seis meses. Entre 8 y 15 meses de edad se realiza el cierre de la hendidura palatina, y se considera la colocación o reemplazo de los tubos de ventilación en caso de otitis media serosa persistente o recurrente (más de tres meses). Se insiste en la importancia de la alimentación e higiene bucal durante el periodo posquirúrgico, ya que es un factor primordial para un buen resultado. La valoración odontológica durante la erupción dental es de vital importancia.⁴⁴

En cuanto el paciente comienza a hablar, debe ser enviado al especialista en lenguaje. Debe vigilarse la existencia de insuficiencia velofaríngea y su tratamiento debe establecerse con el especialista en lenguaje. De dos a cinco años de edad

se reparan las fistulas palatinas, si está indicado. A partir de los seis años se recomienda vigilar anualmente la audición. A esa edad puede realizarse el cierre alveolar con injerto óseo, previa valoración hecha por el ortodoncista. Después de la edad de 12 años se valora la necesidad de realizar una rinoplastia o queiloplastia de revisión. Debe continuarse con el tratamiento ortodóncico hasta que el crecimiento facial termine.⁴⁴

Tratamiento quirúrgico

La edad ideal para realizar la corrección quirúrgica del paladar hendido es motivo de controversia. Deben tomarse en cuenta factores anatómicos, como el tamaño de la hendidura, y deformidades concomitantes, como las del hueso maxilar. Antes de la operación primaria del paladar hendido se recomienda manejo ortodoncista para realinear los segmentos maxilares. También se recomienda que la reparación quirúrgica del paladar hendido se realice entre la edad de 8 y 15 meses.

Generalmente, en el primer tiempo quirúrgico, después de la ortopedia prequirúrgica, se realiza el tratamiento integral del paladar primario, con queilonasoplastia primaria, colgajo vomeriano o tratamiento del piso nasal y miringotomía. De acuerdo con las variables fenotípicas, en el segundo tiempo generalmente se efectúa una palatofaringoplastia primaria y ocasionalmente se realiza el cierre de las fistulas anteriores o plastias alveolares, la revisión del fondo del saco del labio superior y un posible retoque de la primera operación, ya sea en el labio o nariz. En un tercer tiempo quirúrgico se corrige la posible insuficiencia velofaríngea y se estabiliza la arcada dentaria, ya sea con injerto óseo alveolar o con unión mucoperióstica del alveolo. En un cuarto tiempo quirúrgico se realizan correcciones menores, como rinoseptoplastia.²⁶

Existen muchas técnicas quirúrgicas para reparar la hendidura palatina. La decisión sobre el tipo de palatoplastia por realizar se basa en las características específicas del defecto, como son la posición y extensión de la hendidura, así como la propia experiencia del especialista. El objetivo de la reparación es la aproximación y reparación del músculo elevador del velo del paladar –que proporciona una mejor función velofaríngea–, y la disminución del riesgo de otitis media serosa.

La técnica más utilizada para corregir una hendidura unilateral es la descrita por Bardach y Salyer:^{45,46} se eleva un colgajo mucoperióstico de cada lado del paladar, con límite posterior en la arteria palatina descendente. Se realiza, en los márgenes de la hendidura y en el paladar blando, infiltración de lidocaína con epinefrina 1:100,000. Se realizan incisiones en los bordes de la hendidura, comenzando por el paladar blando, en dirección al paladar duro. Se realizan incisiones laterales de relajación, comenzando un centímetro después

de la tuberosidad maxilar, con dirección anterior al borde alveolar hasta unirlas con las incisiones medias. Se elevan bilateralmente colgajos mucoperiósticos del paladar duro. Es importante identificar el foramen palatino mayor con el paquete neurovascular, que contiene la arteria palatina descendente, para poderlo preservar al realizar una disección circunferencial. A continuación se eleva el colgajo mucoperióstico nasal a través de los bordes de la hendidura. La disección de la mucosa y de los músculos del paladar blando se realiza dos a tres milímetros del borde de la hendidura para poder reorientar el músculo de una dirección anteroposterior a una orientación transversa. Se realiza el cierre del defecto en tres planos: 1) se cierran los bordes mucoperiósticos nasales con vicryl 4.0 y con dirección anteroposterior, 2) se aproximan los músculos palatinos con puntos simples de vicryl 3.0, y 3) se aproximan, comenzando en la úvula, los bordes de los colgajos mucoperiósticos palatinos con puntos simples en dirección anterior. Las incisiones laterales se empaquetan con colágeno microfibrilar.

La reparación quirúrgica de hendidura bilateral tiene las mismas bases que la unilateral; se inciden los bordes de ambas hendiduras, se realizan colgajos mucoperiósticos bilaterales y se cierran de la misma manera.

Con palatoplastia con avance V-Y, descrita por Wardill-Kilner,⁴⁷ se reparan las hendiduras secundarias. Se realizan colgajos mucoperiósticos –a través de las incisiones– en los bordes de la hendidura, con extensiones al paladar primario en dirección a los caninos, así como incisiones laterales de relajamiento. Se diseña en forma bilateral y por plano subperióstico, respetando el foramen palatino y la arteria palatina descendente. Se aproximan los bordes mucoperiósticos nasales y los músculos y, finalmente, se cierran los bordes mucoperiósticos palatinos de la misma manera como se describió antes. Las incisiones laterales de relajamiento, que se empaquetan con colágeno fibrilar, se recomiendan en hendiduras mayores a 9 mm.

Furlow describió en 1986 una doble z-plastia, opuesta a las superficies nasal y oral del paladar blando. Se infiltra el paladar blando con anestésico local, con epinefrina. Se realizan incisiones en los márgenes de la hendidura, así como otra incisión para completar un triángulo, el cual será opuesto en el lado contralateral. Se levanta el colgajo, incluida la capa muscular. Se trasponen los colgajos nasofaríngeos y se suturan por el lado nasal con vicryl 4.0. La capa muscular se reposiciona y se cierra con puntos separados. A continuación se trasponen los colgajos de la mucosa palatina y se cierran de la misma manera. Las ventajas de esta técnica quirúrgica son: alargamiento del paladar blando y reorientación de las fibras musculares. Las desventajas son: mayor tiempo quirúrgico y mayor riesgo de fistulas (10%). Esta técnica

puede combinarse con incisiones laterales de relajamiento para disminuir la tensión.

El riesgo de sangrado generalmente es muy bajo cuando se realiza buena hemostasia en el transoperatorio. Puede ocurrir edema lingual por isquemia y por prolongación del tiempo quirúrgico relacionado con el abrebozas. La complicación más común es la insuficiencia velofaríngea.

Fístulas palatinas

Se han observado tasas altas de formación de fistulas nasoplatinas posteriores a la palatoplastia primaria. Se define como fistula palatina la falla en la cicatrización o un rompimiento traumático en el sitio de reparación quirúrgica primaria del paladar. La mucosa palatina es poco elástica y es escasamente irrigada. Cuando se realiza la palatoplastia primaria es frecuente que los colgajos mucoperiósticos queden tensos al cerrarse, lo que provoca menor flujo sanguíneo y pérdida del colgajo por isquemia y necrosis. Cuando se realiza una palatoplastia para cerrar la fistula, el tejido cicatricial de la operación primaria es todavía menos elástico, lo que dificulta su reparación.

El paciente experimenta salida de alimento y líquidos por la nariz, así como dificultad para la higiene oral, lo cual condiciona halitosis y un riesgo mayor de infecciones en las vías aéreas superiores y en el oído. Si el defecto es grande, también tiene déficit de fonación. La formación de fistulas palatinas posteriores a la corrección quirúrgica de la hendidura palatina se ha reportado de manera muy variable. Cohen y col. reportaron un índice de 23% de fistulas palatinas posteriores a la palatoplastia primaria, independientemente del tamaño o del tipo de defecto.^{48,49} Emory realizó una revisión de la bibliografía, en la que encontró entre 20 y 36% de fistulas palatinas.⁵⁰ La recurrencia posterior a la reparación de una fistula nasopalatina es de 25 a 33%.⁴⁹⁻⁵¹

Los sitios más comunes de fistulización son: el paladar duro anterior y la unión entre el paladar duro y el paladar blando, aunque también puede ser el paladar blando. Cohen y col. clasificaron las fistulas por su tamaño, en pequeñas (1 a 2 mm), medianas (3 a 5 mm) y grandes (más de 5 mm). Propusieron que las variables que aumentan el riesgo de occasionar una fistula palatina son: el tamaño y localización de la fistula, el tipo del defecto primario (clasificación de Veau), el tipo de la operación primaria de reparación –que es significativamente más frecuente en cierre tipo Wardill-Kilner– y la experiencia del cirujano. En su estudio encontraron que 47% era alveolar, 40% se hallaba en el paladar duro; 7%, en la unión entre el paladar duro y el blando, y 7%, en el paladar blando.⁴⁹

Existen informes de la reparación de fistulas palatinas con colgajos de diferentes tipos, como mucosa de cornete,⁵²

matriz dérmica acelular,⁵³ músculo buccinador, injerto de hueso craneal y colgajo mucoperióstico,⁵⁴ en los cuales se han obtenido prácticamente los mismos resultados. En un trabajo publicado por Ishii y col. en mayo de 2002 se reportó el uso de injerto óseo de cresta ilíaca con colgajos mucoperiósticos, labiales y linguales; se reportó falta de cierre completo de fistula palatina en 20% de los pacientes.⁵⁵ Otro estudio publicado por Sendota y col. en 2006 reportó el uso de colgajo lingual para cerrar las fistulas oronasales de 35 pacientes.⁵⁶ Se reportó cierre completo de las fistulas en 77% de los casos.

Plasma rico en factores de crecimiento

El uso de derivados plasmáticos en la colocación de injertos óseos fue introducido por Marx en 1986, principalmente para su uso en operación maxilofacial y oral. Inicialmente se desarrolló el adhesivo de fibrina ante la necesidad de mejorar los agentes hemostáticos y los adhesivos quirúrgicos. Matras describió este adhesivo como una sustancia con propiedades selladoras y hemostáticas que promovían el cierre y la reparación del tejido de una manera más rápida.⁵⁷ Posteriormente, se desarrolló la obtención de fibrinógeno autólogo, el cual evitaba riesgos de infección y rechazo, pero se debía extraer sangre del paciente unos días antes de la operación para que el laboratorio obtuviera el gel de fibrina. Por este último inconveniente se desarrolló el plasma rico en plaquetas, el cual puede obtenerse minutos antes de comenzar la operación. Se obtenía sangre del paciente (500 mL) y ésta se centrifugaba en dos ocasiones. En el momento en que se requería, la sangre se activaba con cloruro de calcio y trombina bovina para formar un gel rico en plaquetas. Durante la activación se producían agregación y degranulación plaquetarias, con lo cual se liberaban proteínas como factores de crecimiento.⁵⁸

Los resultados satisfactorios de este último gel originaron una nueva técnica para obtener –más rápidamente, con menor cantidad de sangre y con sangre puramente autóloga– plasma rico en factores de crecimiento. La nueva técnica continuaba basándose en grandes concentraciones plaquetarias, ya que éstas funcionan como transportador de grandes cantidades de factores de crecimiento y de otras sustancias, como fibronectina. La aplicación del gel en el sitio de la herida orienta la concentración de dichas sustancias para acelerar el proceso de reparación y regeneración.⁵⁹

Las proteínas que contiene el gel son: factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformador tipo beta, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento insulínico tipo I.

El factor de crecimiento transformador tipo beta promueve las síntesis de matriz extracelular e induce la expresión

de receptores tipo beta para el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los dos juntos estimulan la síntesis de colágeno tipo I, fibronectina y osteonectina, sedimentación de matriz extracelular y quimiotaxis. También disminuyen la síntesis de metaloproteínas y del factor activador de plasminógeno, con lo cual disminuyen la destrucción de matriz extracelular. Inhiben la formación de osteoclastos, pero promueven la resorción ósea por el mecanismo de las prostaglandinas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas activa a los macrófagos, con lo cual promueve indirectamente la angiogénesis.⁶⁰

El factor de crecimiento epidérmico promueve la reparación y regeneración celular al estimular la mitosis y migración celular y al promover la síntesis de proteínas, como la fibronectina.⁶¹

Debido a que el factor de crecimiento insulínico tipo I es un potente agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales, promueve la neovascularización de la herida. Este factor también promueve la proliferación y diferenciación de osteoblastos.

El factor de crecimiento endotelial vascular estimula la proliferación celular en los vasos sanguíneos dañados.

El factor de crecimiento fibroblástico favorece la proliferación de fibroblastos, los cuales producen fibronectina. También promueve la proliferación y diferenciación de osteoblastos. Por acción quimiotáctica se ha observado acción proangiogénica en las células endoteliales.

Obtención del plasma rico en factores de crecimiento

Unos minutos antes de comenzar la operación se extrae sangre del paciente. La cantidad de sangre que se tomará depende del defecto óseo que se tratará. La sangre se deposita en tubos estériles con citrato de sodio a 3.8% (1 mL por cada 10 mL de sangre) para detener la cascada de coagulación. A temperatura ambiente se centrifuga durante ocho minutos a 1,800 rpm. El plasma se separa de la serie roja. Los primeros 500 microlitros de plasma se desechan, ya que es plasma escaso en factores de crecimiento. Los siguientes 500 microlitros corresponden a un plasma similar al de la sangre periférica, por lo que también se desechan. A continuación se encuentra el plasma rico en factores de crecimiento, que son los siguientes 500 microlitros que se encuentran inmediatamente por arriba de la serie roja. El plasma se extrae con una pipeta de 100 microlitros para evitar turbulencias. Para provocar la activación y agregación plaquetarias se añaden 50 microlitros de cloruro de calcio a 10% por cada mL de plasma rico en factores de crecimiento. Con esto se logra la formación del gel de plasma rico en factores de crecimiento, aproximadamente entre cinco y ocho minutos después de la activación.⁶² Para

acerlar el proceso debe elevarse la temperatura del plasma a 37° centígrados. Posteriormente, se incorpora el injerto óseo machacado para aumentar la capacidad osteoblástica. De esta manera, se tiene ya listo el plasma rico en factores de crecimiento para colocarlo en el defecto óseo de una manera totalmente autóloga.

Aplicaciones clínicas del plasma rico en factores de crecimiento

En la actualidad el plasma se usa principalmente en operaciones dentales y maxilofaciales, en las que –en tejido óseo, tejido conectivo, ligamento periodontal y tejido gingival– se aprovechan las capacidades regenerativas del gel. En 2006 se publicó un estudio en el que a 14 pacientes con fisura congénita se les realizó una alveoloplastia, en la que se utilizó injerto óseo de cresta ilíaca combinado con plasma rico en factores de crecimiento.⁶³ Se reportó menor tiempo en la cicatrización de la herida, disminución del dolor y del edema, aceleración en la regeneración ósea (tres meses) y menores cantidades de injerto óseo necesario (30%).

Existe un estudio publicado en enero de 2008 en el que a 47 pacientes con síndrome subacromial se les aplicó plasma rico en factores de crecimiento durante la operación, y en dichos pacientes se obtuvieron mejores resultados que en los pacientes a quienes no se les aplicó.⁶¹ En abril de 2003 se publicó un estudio comparativo hecho con 100 pacientes operados de artroscopia, en cuya mitad se obtuvieron resultados satisfactorios –en cuanto a disminución de complicaciones, disminución de la inflamación y aceleración del tiempo de cicatrización– después de que se les aplicó plasma rico en factores de crecimiento.⁶⁴ En otro estudio publicado en 2007 acerca de pacientes con heridas de piel se comprobó que la cicatrización fue acelerada y que el riesgo de infección disminuyó.⁶⁵

Se han hecho muchos estudios en el área de cirugía plástica en relación con el uso de plasma rico en factores de crecimiento. En un estudio publicado en 2006 los resultados de pacientes a quienes se les realizó ritidectomía con implante graso fueron: un menor índice de absorción de grasa implantada, mejoría en la textura y calidad de la piel y efectos antiinflamatorios importantes.^{66,67}

Planteamiento del problema

En la Ciudad de México se realizan aproximadamente 3,250 operaciones para corregir el labio y paladar hendidos cada año. En el resto del país se realizan entre 3,500 y 3,600 operaciones anuales. Otros programas de ayuda para pacientes con diagnóstico de labio y paladar hendidos realizan aproximadamente 2,000 operaciones al año. De acuerdo con estos datos, se suman aproximadamente 8,750 operaciones al año, lo cual deja un déficit de 3,500 operaciones por año, tomando

en cuenta los 3,500 casos de incidencia anual multiplicados por 3.5 operaciones por paciente.²⁶

Los procedimientos quirúrgicos habituales pueden ser más de 15 en cada caso, como queiloplastia, colgajo vomeriano, plastia primaria de la punta nasal, miringotomía, palatoplastia, faringoplastia, colgajo retrofaríngeo, cierre de fistula, plastia del fondo del saco, osteotomías, ortodoncia quirúrgica, injertos óseos alveolares, rinoseptoplastia secundaria, implantes dentales y otras correcciones secundarias. Muchos de ellos se combinan en un solo evento quirúrgico.²⁶ En cada paciente se realizan, en promedio, 3.5 palatoplastias.

Es de gran importancia disminuir el índice de recurrencia de fistulas palatinas, ya que si de por sí es alto el número de operaciones realizadas en cada paciente, la recurrencia conlleva un mayor costo para reparar las fistulas, así como elevación del riesgo quirúrgico, mala calidad de vida por las molestias funcionales y problemas de baja autoestima.

Justificación

Proponemos el uso de plasma rico en factores de crecimiento combinado con injerto óseo autólogo para aprovechar los beneficios osteoblásticos, angiogénicos y de regeneración tisular y para disminuir el riesgo de recurrencia de fistula palatina. De esta manera, se reducen el costo por paciente y los riesgos que conlleva cada operación; además, se mejora la calidad de vida del paciente.

El plasma rico en factores de crecimiento es totalmente autólogo, por lo que el riesgo de rechazo o infección se minimiza. Se acelera el tiempo de regeneración tisular, por lo que el paciente se recupera rápidamente.

No existe ningún reporte en la bibliografía en el que se haya utilizado plasma rico en factores de crecimiento para obtener mejores resultados en palatoplastias hechas a pacientes con secuelas de paladar hendido.

Objetivo general

Demostrar que la utilización de plasma rico en factores de crecimiento disminuye el riesgo de recurrencia de fistula palatina en pacientes con antecedente de hendidura palatina.

Objetivos específicos

Evaluar si existen variables que influyen en el cierre exitoso de la fistula nasopalatina.

Pacientes y método

Estudio experimental, prospectivo y de cohorte efectuado en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México, durante 6 a 12 meses. El universo de estudio se conformó por siete pacientes y 10 fistulas nasopalatinas recurrentes.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con fistula nasopalatina recurrente, independientemente del sexo y la edad, que hayan acudido a consulta de abril de 2008 a junio de 2009.

Criterios de exclusión

Pacientes inmunosuprimidos, ya sea por enfermedades sistémicas o por efecto medicamentoso, y pacientes con retraso mental.

Criterios de eliminación

Pacientes que por algún motivo no continuaron su atención médica o cuya valoración no estaba completa.

Variables independientes

Aplicación de plasma rico en factores de crecimiento combinado con injerto óseo autólogo en el sitio de la fistula palatina.

Variables dependientes

Edad, sexo, tamaño de la fistula, localización de la fistula, lado afectado, número de operaciones previas de reparación de fistula, tipo de injerto óseo utilizado, clasificación del defecto primario según Veau y cierre exitoso de la fistula.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se utilizó la prueba inferencial no paramétrica exacta de Fisher para evaluar la eficacia del tratamiento. Para analizar las variables se utilizó la prueba de la ji al cuadrado de Pearson, en la que se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

Procedimientos

Se evaluó a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se les solicitó exámenes preoperatorios (biometría hemática, química sanguínea, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina). Se realizó evaluación prequirúrgica de las características de la fistula. Se tomaron en cuenta las variables de edad y sexo. Se determinaron la localización y tamaño de la fistula de acuerdo con la clasificación de Cohen: pequeñas (1 a 2 mm), medianas (3 a 5 mm) y grandes (más de 5 mm). Se determinaron el tipo de defecto primario, de acuerdo con la clasificación de Veau, y el número de operaciones previas. Se evaluó el tamaño del defecto óseo por medio de TC. Se tomaron fotografías al paciente y al estudio tomográfico un día antes de la operación. Se explicaron el procedimiento quirúrgico y la ventaja de usar el plasma rico en factores de crecimiento y se solicitó la firma en el consentimiento informado. Todos los pacientes fueron enviados para valoración al servicio de Psicología.

Se extrajeron 10 a 20 mL de sangre venosa, según el tamaño del defecto. Se centrifugó la sangre para separar el plasma rico en factores de crecimiento y se reservó hasta 15 minutos antes de su utilización. Bajo anestesia general, previo protocolo quirúrgico, se evaluaron endoscópicamente las fosas nasales en búsqueda de una fistula. Se realizaron incisiones laterales de relajamiento en el paladar duro, respetando el área de la arteria palatina descendente. Se disecó el plano subperióstico hasta llegar al sitio de la fistula. Se realizó una incisión alrededor de la fistula para posteriormente cerrar el plano mucoso con vicryl 5.0. Se tomó injerto óseo de un área cercana, según las características de cada paciente. Se activó la sangre con cloruro de calcio para formar el gel, el cual se combinó con injerto óseo autólogo. Se colocó el gel entre dos láminas de colágeno, que se introdujeron a través de alguna de las incisiones laterales para colocarlas en el sitio donde se encontraba la fistula. Se empaquetaron las incisiones laterales con láminas de colágeno.

Al día siguiente se evaluó al paciente y se dio de alta. Se realizaron revisiones cada semana, hasta las ocho semanas, y se fotografió al paciente en cada revisión. Se compararon las TC prequirúrgica y posquirúrgica (a las ocho semanas). Posteriormente, se dio seguimiento con revisiones mensuales hasta completar 12 meses.

Aspectos éticos

El estudio pertenece a la clase II del artículo 17 de la Norma Oficial Mexicana, el cual regula las investigaciones en seres humanos.

El plasma rico en factores de crecimiento que se colocó en el defecto es autólogo y el procedimiento de obtención se realizó de manera estéril; por tanto, no conlleva riesgos de infección o rechazo.

El protocolo, con folio ISSSTE/CEI/TR/2008/153, fue evaluado por el comité de ética del Hospital Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

A cada paciente se le solicitó que firmara el consentimiento informado.

Resultados

Se realizó cierre de fistula nasopalatina en siete pacientes: 5 (71%) del sexo femenino y 2 (29%) del sexo masculino. Las edades de los pacientes al momento de la operación eran de 10 a 33 años. Tres pacientes tenían doble fistula palatina; por tanto, en total eran 10 fistulas. Según la clasificación de Veau, el tipo de hendidura palatina en cinco pacientes (71%) fue hendidura palatina incompleta unilateral y en dos pacientes (29%) fue hendidura alveolar completa unilateral. Según la clasificación de Cohen, el tamaño de las fistulas fue: tres pequeñas (30%), cuatro medianas (40%) y tres grandes (30%).

Todos los pacientes tenían antecedentes de tres a seis cierres quirúrgicos de fistula. Cinco fistulas se encontraron donde se unen el paladar duro y el blando (50%); cuatro fistulas se encontraron en el paladar duro (40%), y una, en el paladar blando (10%). Hubo siete fistulas (70%) en el lado izquierdo, que fue el lado más afectado, y sólo tres (30%) en el lado derecho (Figuras 1 y 2).

En cuanto a los injertos óseos autólogos, se obtuvieron tres de la lámina perpendicular del etmoides, tres del cornete medio (concha bulosa) y uno del mastoides. Todos los pacientes tuvieron durante la primera semana una abundante producción de fibrina, la cual fue disminuyendo hasta desaparecer a las dos semanas. El dolor en el paladar fue casi nulo en todos los pacientes. En ninguno de los pacientes hubo infección, dehiscencia o necrosis.

A las ocho semanas se demostró tomográficamente el cierre en nueve (90%) de las 10 fistulas; asimismo, se demostró clínicamente y por revisión endoscópica la desaparición

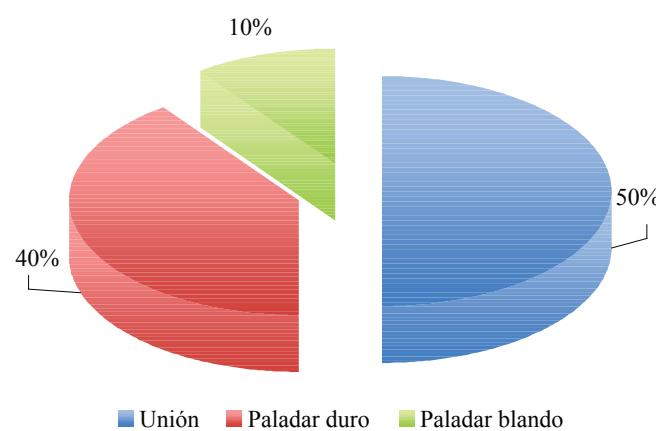


Figura 1. Localización de la fistula.

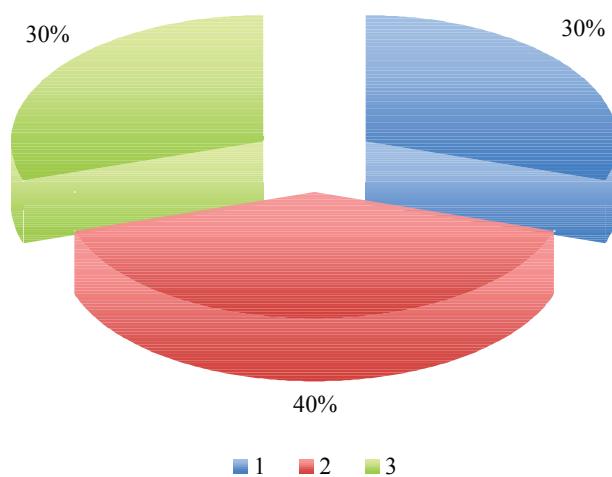


Figura 2. Tamaño de la fistula.

del flujo de alimentos y bebidas hacia las fosas nasales. El fracaso de cierre de fistula ocurrió a las cuatro semanas en una paciente de 10 años de edad, quien tenía doble fistula. La paciente no siguió las recomendaciones dietéticas, lo que provocó traumatismo en el sitio de la fistula.

Utilizamos la prueba inferencial no paramétrica exacta de Fisher para comparar la eficacia del tratamiento; se consideró exitoso el tratamiento cuando se logró el cierre completo de la fistula y se calificó como fracaso cuando no se logró el cierre; se obtuvo un valor de p de 0.014, el cual fue estadísticamente significativo a favor del tratamiento.

Se analizó mediante la prueba estadística de la ji al cuadrado de Pearson si en las variables –de edad, sexo, localización y tamaño de la fistula, número de operaciones previas y tipo de hendidura congénita– existía una diferencia significativa que pudiera influir en el resultado final. Los resultados indicaron que ninguna variable tuvo significado estadístico, por lo que se concluyó que el cierre exitoso debe atribuirse al tratamiento quirúrgico con plasma rico en factores de crecimiento, independientemente de cualquiera de los factores analizados.

Los procedimientos quirúrgicos pueden ser más de 15 por paciente; en promedio, en cada paciente se realizan 3.5 cirugías, que incluyen varios procedimientos. Para la población con fistulas esto se traduce en un rezago importante, por lo que es indispensable reducir el índice de recurrencia de fistulas nasopalatinas.

En nuestro estudio los resultados fueron satisfactorios, ya que se logró un cierre exitoso en 90% de las fistulas. La recurrencia de fistula fue de 10%, lo cual es menor al promedio (33 a 37%) que Cohen y Muzaffar reportaron. Éste es un método seguro de realizar, ya que el paciente no tiene riesgo de contraer infecciones durante la corrección quirúrgica debido a que el método es totalmente autólogo.

En este estudio decidimos obtener el injerto de algún área patológica del paciente. En todos los pacientes en los que se obtuvo un cierre exitoso el injerto óseo fue trabecular. Los estudios que evalúan la alveoloplastia concluyen que el injerto ideal, por su mayor capacidad de regeneración, es el hueso esponjoso. El propósito de colocar injerto óseo fue evitar físicamente la recurrencia de la fistula, así como intentar que éste creciera con el uso del plasma rico en factores de crecimiento. También creemos que en estos pacientes es primordial la utilización del abordaje endoscópico, para entender las variaciones anatómicas y para corregir otros defectos, como conchas bulosas, hiperplasia turbinal inferior y deformidades del tabique nasal.

Es necesario que los pacientes lleven a cabo los cuidados posoperatorios, lo cual en ocasiones es difícil por la edad de los pacientes. En el caso de nuestra paciente que tuvo

recurrencia de fistula había habido una buena evolución durante las primeras tres semanas hasta que se lastimó con un alimento sólido.

Al reducir la recurrencia de las fistulas en estos pacientes mejoramos el aspecto funcional y disminuimos el número de reintervenciones, con el subsecuente ahorro económico que esto conlleva. Además, mejoramos la calidad de vida, la función y la autoestima de estos pacientes.

Conclusión

Agregar plasma rico en factores de crecimiento junto con injerto óseo autólogo durante la reparación de fistulas nasopalatinas en pacientes con antecedente de paladar hendido disminuye el riesgo de recurrencia de fistulas, en comparación con estudios realizados por otros autores. Nuestra opción es segura por ser puramente autóloga. El costo es bajo, ya que el equipo que se requiere para obtener el plasma rico en factores de crecimiento puede encontrarse en cualquier hospital. Continuaremos este estudio para aumentar el número de pacientes.

Referencias

1. Ochoa Lozano BR, Ortiz de Anda JD, Padilla de la Paz KE, Chacón Martínez H, Blanco Dávila F. Casuística de 10 años de labio y paladar hendido en el Hospital Universitario de la UANL. Medicina Universitaria 2003;5(18):19-24.
2. Gilmore SI, Hofman SM. Clefts in Wisconsin, incidence and related factors. Cleft Palate J 1966;3:186-199.
3. Armendares S, Lisker R. Análisis genético del labio y paladar hendido y paladar hendido solo. Estudio en población mexicana. Rev Invest Clin 1974;26:317-332.
4. Perez Molina JJ, Alfaro Alfaro N, Angulo Castellanos E, Nario Castellanos JG. [The prevalence and risk factors of cleft lip and cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, Mexico] [Article in Spanish]. Bol Med Hosp Infant Mex 1993;50:110-113.
5. Ziegłowski V, Hemprich A. Facial cleft birth rate in former East Germany before and after the reactor accident in Chernobyl, Mund Kiefer Gesichtschir 1999;3(4):195-199.
6. Nordström RE, Laatikainen T, Juvonen TO, Ranta RE. Cleft twin sets in Finland 1948-1987. Cleft Palate Craniofac J 1996;33(4):340-347.
7. FitzPatrick DR, Raine PA, Boorman JG. Facial clefts in the west of Scotland in the period 1980-1984: epidemiology and genetic diagnoses. J Med Genet 1994;31:126-129.
8. Kozel V. Epidemiology of orofacial clefts in Slovenia, 1973-1993; comparison of the incidence in six European countries. J Craniomaxillofacial Surg 1996;24:378-382.
9. García Romero R. Fisura palatina y labio leporino. Revisión clínica. Cir Pediatr 2004;17:171-174.

10. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37(1):41-47.
11. Owens JR, Jones JW, Harris F. Epidemiology of facial clefting. *Arch Dis Child* 1985;60:521-524.
12. Gregg T, Bod D, Richardson A. The incidence of cleft lip and palate in Northern Ireland from 1980-1990. *Br J Orthod* 1994;21:387-392.
13. Calzolari E, Millan M, Cavazzuti GB, Cocchi G, et al. Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna region of northern Italy. *Teratology* 1988;38:559-564.
14. Vasiliauskas A, Utkus A, Matulevičienė A, Linkevičienė L. The incidence of cleft lip and/or palate among newborns in Lithuania, 1993-1997. *Acta Medica Lituanica* 2004;11:1-6.
15. Hagberg C, Larson O, Millerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:40-45.
16. Garcia Velasco M, Nahás R. Surgical repair of the bilateral cleft of the primary palate. *Ann Plast Surg* 1988;20:26-34.
17. Das SK, Runnels RS Jr, Smith JC, Cohly HH. Epidemiology of cleft lip and palate in Mississippi. *South Med J* 1995;88(4):437-442.
18. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79:42-47.
19. Murray JC, Daack Hirsch S, Buetow KH, Munger R, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:7-10.
20. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in a multiethnic population, Hawaii, 1986-2000. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(6):622-628.
21. Jamilian A, Nayeri F, Babayan A. Incidence of cleft lip and palate in Teheran. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007;25:174-176.
22. Neel JV. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am J Hum Gen* 1958;10:398-445.
23. Kim S, Kim WJ, Oh C, Kim JC. Cleft lip and palate incidence among the live births in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:49-52.
24. Iregbulem IM. The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. *Cleft Palate J* 1982;19(3):201-205.
25. Vallino Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip or both in Victoria, Australia from 1983 to 2000. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(2):185-194.
26. Trigos MI, Guzmán LFME. Análisis de la incidencia, prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México. *Cir Plast* 2003;13(1):35-39.
27. Fraser FC, Gwyn A. Seasonal variation in birth date of children with cleft lip. *Teratology* 1998;57(2):93-95.
28. Koch H, Grzonka M, Koch J. Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN) – a critical view of the terminology, the diagnosis and gradation as a basis for documentation and therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995;33(1):51-58.
29. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-256.
30. Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Cordier S, et al. Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid [Article in Italian]. *Epidemiol Prev* 2000;24(1):21-27.
31. Grunert RR, Braune A, Schnackenberg E, Schloot W, Krause HR. Genetic differences in enzymes of folic acid metabolism in patients with lip-jaw-palate clefts and their relatives [Article in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6(3):131-133.
32. Satokata I, Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6(4):348-356.
33. Gorski SM, Adams KJ, Birch PH, Friedman JM, Goodfellow PJ. The gene responsible for X-linked cleft palate (CPX) in a British Columbia native kindred is localized between PGK1 and DXYS1. *Am J Hum Genet* 1992;50(5):1129-1136.
34. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Am J Public Health* 2000;90(3):415-419.
35. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 1999;134(3):298-303.
36. Chung KC, Kowalsky CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:485-491.
37. Molnárová A, Brozman M, Schwanzerová I, Blaskovicová H, et al. Prenatal virus infections and orofacial clefts [Article in Slovak]. *Bratisl Lek Listy* 1992;93(9):469-476.
38. Haralabakis V. Etiology of orofacial abnormalities. Haralabakis. Orthodontics. Thessaloniki: Phototypiki; 1997:189-231.
39. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 2003;158(1):69-76.
40. Spilson SV, Kim HJ, Chung KC. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Ann Plast Surg* 2001;47(5):477-481.
41. Balgir RS. Parental age and incidence of cleft lip and cleft palate anomalies. *Acta Anthropogenet* 1984;8(3-4):231-235.
42. Kazan-Tannus JF, Levine D, McKenzie C, Lim KH, et al. Real-time magnetic resonance imaging aids prena-

- tal diagnosis of isolated cleft palate. *J Ultrasound Med* 2005;24(11):1533-1540.
43. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(1):12-18.
 44. Cleft lip and palate, critical elements of care. The Center for Children with Special Health Needs. Children's Hospital and Regional Medical Center, 4th ed. Seattle, WA; 2006.
 45. Bardach J, Morris HL, editors. Multidisciplinary management of cleft lip and palate. Philadelphia: WB Saunders, 1990:98.
 46. Bardach J, Salyer KE. Surgical techniques in cleft lip and palate. 2nd ed. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1991.
 47. Milard DR Jr. Cleft craft: the evolution of its surgery. Vol III: Alveolar and palatal deformities. Boston: Little Brown, 1980.
 48. Uemura et al. Oronasal fistula following cleft palate surgery in our institute of cleft lip palate during 14 years. *J Cleft Palate Assoc* 1994;19:100.
 49. Cohen SR, Kalinowski J, LaRossa D, Randall P. Cleft palate fistulas: A multivariate statistical analysis of prevalence, etiology, and surgical management. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1041-1047.
 50. Emory RE Jr., and others: Fistula formation and repair after palatal closure: an institutional perspective. *Plast Reconstr Surg* 1999;99:1535.
 51. Muzaffar AR, Byrd HS, Rohrich RJ, Johns DF. Incidence of cleft palate fistula: an institutional experience with two stage palatal repair. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1515-1518.
 52. Penna V, Bannasch H, Stark GB. The turbinate flap for oronasal fistula closure. *Ann Plastic Surg* 2007;59(6):679-681.
 53. Kirschner RE, Cabiling DS, Slemp AE, Siddigi F, et al. Repair of oronasal fistulae with acellular dermal matrices. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(6):1431-1440.
 54. Kuran I, Sadikoglu B, Turan T, Hacikerim S, Bas L. The sandwich technique for closure of palatal fistula. *Ann Plast Surg* 2000;45(4):434-437.
 55. Ishii M, Ishii Y, Moriyama T, Gunji A, et al. Simultaneous cortex bone plate graft with marrow and cancellous bone for reliable closure of palatal fistulae associated with cleft deformities. *Cleft Palate Craniofac J* 2002;39(3):364-369.
 56. Sendota HJC, López Noriega JC, Ruiz Rodríguez R, Sámano Osuna I. Cierre de fistulas palatinas amplias mediante colgajos de lengua en pacientes con secuelas de paladar hendido. *Revista Odontológica Mexicana* 2006;10(3):131-137.
 57. Matras H. The use of fibrin glue in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1982;40:617-622.
 58. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, et al. Platelet rich plasma: Growth enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-646.
 59. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of the use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):529-535.
 60. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors* 1993;8(1):1-9.
 61. Sandy J, Davies M, Prime S, Farndale R. Signal pathways that transduce growth factor-stimulated mitogenesis in bone cells. *Bone* 1998;23:17-26.
 62. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58(3):297-301.
 63. Méndez R, López Cedrún JL, Patiño B, Vázquez I y col. Plasma Enriquecido en plaquetas en la alveoloplastia de pacientes fisurados. *Cir Pediatr* 2006;19:23-26.
 64. Jiménez Martín A, Angulo Gutiérrez J, González Herranz J, Rodríguez de la Cueva JM y col. La acromioplastia con reparación del manguito rotador y sus efectos en el test de Constant tras la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Trauma Fund MAPFRE* 2008;19:6-12.
 65. Sanchez M, Azofra J, Aizpurúa B, Elorriaga R, et al. Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica. *Cuadernos de Artroskopía* 2003;10:12-19.
 66. Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg* 2007;9:174-183.
 67. Serra Renom JM, Muñoz de Olmo JL, Gonzalo Caballero C. Uso de factores de crecimiento plaquetario unidos a injertos de grasa para lipofilling facial en ritidectomía. *Cir Plást Iberlatinamer* 2006;32(3):191-197.