

# Cicatrización en el neonato con labio y paladar hendidos

Dr. Julio Sánchez Cordero\*

## RESUMEN

La antigua regla de los 10, seguida por muchos autores como norma desde 1966, como parámetro general para el inicio del tratamiento de los pacientes con labio hendido, ha sido un paradigma que se debe cuestionar a la luz de los conocimientos actuales. Ahora se sabe que las heridas sufridas por un producto durante la gestación antes de las 24 semanas, sanan sin dejar cicatriz. Se sabe además que sobre este tema toda la atención se ha enfocado al periodo pre-transicional de la cicatrización fetal, pero ahora se pueden aplicar prácticamente algunos conocimientos probados que permiten transpolarlos a los pacientes con labio hendido para mejorar las cicatrices resultantes. Se presenta una revisión de la bibliografía sobre este concepto y se discuten sus posibles aplicaciones prácticas en futuros pacientes.

**Palabras clave:** Cicatrización fetal, labio hendido, neonato, reparación sin cicatriz.

## ANTECEDENTES

En los estudios realizados por Lorenz y cols.<sup>1</sup> sobre cicatrización en fetos humanos, se ha establecido que las heridas sufridas por un producto durante la gestación antes de las 24 semanas, sanan sin dejar cicatriz. En este proceso existen diversos factores que se deben tomar en cuenta, como el tamaño de la herida,<sup>2</sup> el ambiente intrauterino y la hipoxia,<sup>3</sup> así como los numerosos eventos genéticos, bioquímicos y fisiológicos que entran en juego.

Hasta ahora toda la atención sobre este tema se ha enfocado al periodo pretransicional de la cicatrización

## SUMMARY

*The old rule of 10 that many authors followed since 1966 for the primary treatment of patients with cleft lip, should be revised, in the light of healing processes. It is now known that wounds in the fetus before 24 weeks gestation heal scarlessly. Attention has been drawn to the pre-transitional fetal scarring stage, but some knowledge can be applied to cleft patients avoiding scars resulting from lip surgery. A bibliographic review on this topic is presented with a discussion of its possible applications in future patients.*

**Key words:** Fetal healing, cleft lip, neonatus, scarless healing.

fetal, para aplicar prácticamente los conocimientos probados y para lograr en algún momento, como se ha hecho,<sup>4</sup> el acceso quirúrgico del feto con labio hendido para lograr el objetivo de no tener cicatriz posterior. Sin embargo, por un lado, el riesgo quirúrgico tanto para la madre como para el producto, es elevado, y por el otro, la tecnología para realizar la cirugía intrauterina prenatal hacen difícil su realización.

Al revisar este tema se observa que no todas las bondades del feto se pierden después de las 24 semanas de gestación (periodo transicional). Se sabe que un producto normal gana un promedio de 3 kg de peso al término de la gestación, pero duplica su peso en los primeros 4 meses de vida extrauterina. También se sabe que el crecimiento y diferenciación celular continúa muy activo gracias a la participación de factores polipeptídicos de crecimiento y hormonas que

\* Centro Médico de Toluca.

actúan directamente en la hiperplasia e hipertrofia celulares, desde la edad gestacional. Asimismo, la insulina ejerce efectos mitogénicos directos sobre el desarrollo celular, incrementa el consumo de glucosa por las células, e inhibe la degradación proteica. Las hormonas tiroideas apoyan el crecimiento de la piel, los huesos y los músculos. La hormona del crecimiento es el principal factor hormonal regulador del crecimiento posnatal.<sup>5</sup>

En general, durante las dos primeras semanas del periodo neonatal, permanecen diferentes factores que pueden favorecer de diferentes maneras la posibilidad de realizar la cirugía correctiva del recién nacido afectado, sin alterar mayormente el crecimiento de las estructuras involucradas y sin incrementar la morbilidad de la cirugía. Si todo esto es real como se piensa, entonces estamos en condiciones de romper el antiguo paradigma de la regla de los 10.<sup>6</sup>

Se efectuó una revisión del tema y una recopilación bibliográfica, y ahora se presentan los tópicos de mayor consideración e interés sobre el tema. Una de las características principales de la *reparación sin cicatriz* es la ausencia relativa de proceso inflamatorio local (escasos polimorfonucleares y macrófagos) en el sitio de la lesión, de acuerdo con Dang y cols.<sup>7</sup> En la reparación fetal, la ausencia de infiltrado inflamatorio obedece a distintas circunstancias que pueden seguir presentes en el periodo neonatal inmediato, aunque sea parcialmente. Por otro lado, Jennings y cols.<sup>8</sup> mencionan que la ausencia de inflamación aguda ha sido atribuida a la presencia de defectos o inmadurez en las funciones de las células inflamatorias fetales, y que esos defectos van progresivamente desapareciendo a partir del tercer trimestre de la gestación; sin embargo, la deficiencia en la habilidad de opsonizar bacterias persiste hasta la edad posnatal temprana.

Otro reporte indica que la *reparación sin cicatriz* está impresa en la piel fetal, y particularmente en el fibroblasto fetal, y estas condiciones persisten en la edad neonatal, como su habilidad migratoria, que se ve favorecida por el aún elevado contenido de ácido hialurónico en la matriz extracelular de la piel, que en ese periodo permanece en fase de maduración.<sup>9</sup> También se sabe que en la estructura de la piel fetal hay una mayor proporción de colágeno tipo III en relación con la colágena tipo I de 30 a 60%, en comparación con la piel del adulto joven, que es de 10 a 20%. Conforme la piel fetal madura, disminuye el contenido de colágeno III, lo que es importante, ya que esta colágena se ha relacionado con la *reparación sin cicatriz*.

Cabe recordar que el neonato presenta un desarrollo acelerado en los primeros meses de vida. Así,

McCallion y Ferguson,<sup>3</sup> observaron que el contenido de ácido hialurónico aumenta durante los periodos de migración celular rápida, como ocurre durante el desarrollo acelerado y en la angiogénesis.

Por otra parte, el ácido hialurónico también estimula la producción de colágeno tipo III en el fibroblasto del adulto, que produce una mayor síntesis de colágeno total en el fibroblasto fetal *in vitro*, como lo demostraron Chandrasekaran, Rutka y Stern,<sup>10</sup> y Mast, Diegelmann y Krummel.<sup>11</sup>

Deanes y cols.<sup>12</sup> mencionan y demuestran que la matriz extracelular de la piel contiene compuestos y enzimas que la modulan. El decorín es un proteoglicano que afecta la fibrogénesis colágena y se encuentra subregulado en el feto; aumenta 74% durante el periodo postransicional y continúa aumentando en las primeras semanas de la vida posnatal, hasta alcanzar su expresión adulta, que es 300 veces mayor. Según estos autores,<sup>13</sup> la fibromodulina es otro proteoglicano modular de la fibrogénesis que está suprarregulado en el feto, y esta regulación va disminuyendo posteriormente. Además mencionan que la enzima lisiloxidasa que tiene enlaces cruzados con la colágena aumenta conforme avanza la gestación y hace que la dermis madure y contribuya al proceso cicatricial.

Lorenz y cols.,<sup>14</sup> y Peled y cols.,<sup>15</sup> reportan que durante el desarrollo de la piel fetal también aumentan las metalo-proteínas (MMPs) de la matriz, y estas enzimas son capaces de degradar diferentes compuestos de la matriz extracelular. Por otra parte, está la participación de las citoquinas (disminuidas en el feto), cuya importancia está relacionada con la capacidad para influenciar en la migración fibroblástica y en el crecimiento y proliferación celular durante el proceso de reparación de una herida. Entre los factores transformadores del crecimiento (TGFs), los factores TGF-B1 y B2, son profibróticos y promueven la formación de cicatriz.<sup>16-18</sup>

Según Dang, Deanes y Soo,<sup>19</sup> en la *reparación sin cicatriz* se encuentra aumentado el TGF-B3 y entre éstos existe una proporción (TGF-B3/TGF-B1, TGF-B2) conocida, y esta proporción cambiante es determinante de la formación de cicatriz durante el proceso de reparación.

Whitby y Ferguson,<sup>20</sup> agregan que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor quimiotáctico y mitogénico de los fibroblastos también es considerado profibrótico y éste desaparece a las 24 h en el feto, a las 48 h en el neonato y a las 72 h en el adulto. El factor de crecimiento fibroblástico -5 que regula el crecimiento del pelo y los factores de crecimiento de los queratinocitos 1 y 2, como es de espe-

rar, van incrementando su expresión conforme avanza el embarazo, hasta llegar en el adulto a tener una característica profibrótica.<sup>21</sup> El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular es mitógeno de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad vascular. Según reportan Constant y cols,<sup>22</sup> este factor endotelial se encuentra incrementado al doble en la *reparación sin cicatriz*. Otro factor a considerar es que entre las citoquinas inflamatorias, las interleucinas 6 y 8 tienen una mínima expresión en los fibroblastos fetales, y aunque aumentan su expresión en presencia de una herida tanto en el feto como en el adulto, como lo demostraron Lietchty y cols;<sup>23,24</sup> sin embargo, no pudieron demostrar el mismo incremento en una herida fetal a las doce horas de haberse producido una lesión, en cambio, en el adulto, este factor permanece alto hasta las 72 h de una herida. Estos datos sugieren que dichos factores son proinflamatorios y profibroblásticos. Finalmente, Gordon,<sup>25</sup> menciona que la interleucina-10 tiene una clara acción antiinflamatoria y está siendo investigada para inducir reparaciones sin cicatriz en el adulto.

## DISCUSIÓN

Con todos los factores mencionados, podemos inferir que en el feto existe una inhibición clara de todos los factores que inducen inflamación y cicatrización y que al reparar una lesión, los factores fibrosos sustitutivos de tejido se encuentran más cerca de una verdadera regeneración que del proceso de cicatrización, lo cual es real hasta antes del tercer tercio del embarazo y que conforme el feto evoluciona al final de éste, se inician los procesos directamente relacionados con la cicatrización.

El factor de gran relevancia con nuestro quehacer diario está en reconocer que el neonato tiene un lapso corto entre el desarrollo y maduración del proceso cicatricial, lo que significa que entre más temprano se produzca y repare una herida, menor inflamación existirá y mejor cicatriz resultará.

Si transplamos estos hechos a la reparación de los fisurados, especialmente del labio hendido y su reparación, es lógico aseverar que la cicatriz resultante será significativamente mejor que la lograda en tiempos ulteriores. Si efectuamos reparaciones precoces, teóricamente podemos contar aún con algunos elementos favorables como la gran capacidad de crecimiento y desarrollo, la inmadurez de la propia piel y de las células inflamatorias, con matriz celular hidratada, con mayor cantidad de ácido hialurónico y por lo tanto de colágena III, con contenidos elevados

de proteoglicanos, enzimas y metaloproteínas y con citoquinas proinflamatorias y profibróticas todavía disminuidas es que pensamos que las cicatrices pueden ser mejores.

Tradicionalmente se ha defendido, por un lado, que para la cirugía requerida debemos esperar a la maduración del neonato, a mejorar la deficiencia hepática de éste, a controlar la anemia neonatal, a estabilizar la pérdida fisiológica de peso, a disminuir la morbilidad del procedimiento, especialmente a lo que se refiere a la anestesia general, etc., y por el otro, que ahora tenemos los conocimientos necesarios para saber que existen factores que mejoran las condiciones del resultado de nuestra reparación temprana; entonces nos planteamos la disyuntiva obligatoria de *équé camino seguir?*

El avance del conocimiento y las premisas señaladas son innegables, entonces *équé hacer?* Estos y otros pendientes son cuestionamientos que el tiempo, los reportes y las experiencias de innumerables autores nos aclararán y seguramente se abrirán otros nuevos panoramas, como podrían ser la posible utilización de células madre para estimular la regeneración de los tejidos.

## CONCLUSIONES

Las evidencias fisiológicas en un neonato sugieren que entre más rápido se repare una lesión, menos marca y estigma se tendrá. Los pacientes neonatos con labio hendido son candidatos a este nuevo concepto si se reparan precozmente. Se requiere valorar las experiencias adquiridas mediante protocolos formalmente planteados y seguidos a largo tiempo y efectuados por grupos específicos que apliquen criterios similares en todos sus pacientes y que los valoren y reporten a mediano y largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA et al. Scarless wound repair; a human fetal skin model. *Development* 1992; 114: 253-259.
2. Cass DL, Bullard KM, Silvestre KG et al. Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 411-5.
3. McCallion RL, Ferguson MWJ. Fetal wound healing and the development of antiscarring therapies for adult wound healing. In: Clark RAF (ed). *The molecular and cellular biology of wound repair*. Vol XXIII New York: Plenum Press; 1996: 561-600.
4. Monasterio FO, Benavides A, Salazar A et al. Intrauterine cleft lip surgery. *Perspectivas in Plast Surg* 1990; 4 (2); 1-11.
5. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología. Fisiología y manejo del recién nacido*. 2004; 418-430.
6. Wilhelmsen HR, Musgrave RH. Complications on Cleft lip Surgery. *Cleft Palate J* 1966; 3: 223-231.

7. DanC, Ting K, Soo C et al. Clinical fetal wound healing. *Curr Persp Plast Surg* 2003; 30: 13-23.
8. Jennings RW, Adzick JR, Longaker MT et al. Ontogeny of fetal sheep polymorphonuclear leukocyte phagocytosis. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 853-5.
9. Hallock GG, Merkel JR, Rice DC et al. The ontogeny transition of collagen deposition in rat skin. *Ann Plast Surg* 1993; 30: 239-43.
10. Chandrasekaran G, Rutka J, Stern R. Hyaluronic acid stimulates collagen synthesis and levels of type III collagen in cultures of human fibroblasts. *J Cell Biol* 1986; 103: 252.
11. Mast BA, Diegelmann RF, Krumel TM et al. Hyaluronic acid modulates proliferation of collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix* 13: 441-6.
12. Beanes SR, Dang C, Soo C et al. Down regulation of decorin, a transforming growth factor beta modulator is associated with scarless fetal wound healing. *J Pediatr Surg* 2001; 11: 1666-71.
13. Beanes SR, Dang C, Soo C et al. Ontogenic transition in the fetal wound extracellular matrix correlates with scar formation. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 151.
14. Lorenz HP, Sooc, Beanes SR et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue derived inhibitors in scarless wound healing. *Surg Forum* 2001; 52: 397-8.
15. Peled ZM, Phelps ED, Updike D et al. Matrix metalloproteinases and the ontogenic of scarless repair: the other side of wound healing balance. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 801-11.
16. Cromack DT, Spon MB, Roberts AB et al. Transforming growth factor beta levels in rat wound chambers. *J Surg Res* 1987; 42: 622-8.
17. Sporn MB, Roberts AB, Shull JH et al. Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing *in vivo*. *Science* 1983; 1219: 1329-31.
18. Nath RK, LaRegina M, Markham H et al. The expression of transforming growth factor type beta in fetal and adult rabbit skin wounds. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 416-21.
19. Dang C, Beanes SR, Soo C et al. A high ratio of TGF-33 to TGF-31 expression in wounds is associated with scarless repair. *Wound Repair Regener* 2001; 9: 153.
20. Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol* 1991; 147: 207-15.
21. Dang CM, Beanes SR, Soo C et al. Decreased expression of fibroblast and Keratinocyte growth factor isoforms and receptors during scarless repair. *Plast Reconstr Surg* In Press.
22. Constant JS, Bullard KM, Hunt TK et al. Increased vascular endothelial growth factor in hypoxic fetal wounds. *Surg Forum* 1997; 48: 519-21.
23. Liechty KW, Adzic NS, Crombeholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 2000; 12: 671-6.
24. Lietchty KW, Crombeholme TM, Cass DL et al. Diminished interleukin 8 (IL-8) production in fetal wound healing response. *J Surg Res* 1998; 77: 80-4.
25. Gordon AD, Karmacharya J, Herlyn M et al. Scarless wound healing induced by adenoviral-mediated over expression of interleukyne 10. *Surg Forum* 2001; 52: 658-9.

*Dirección para correspondencia:*

Dr. Julio Sánchez Cordero  
 Centro Médico de Toluca  
 Av. Benito Juárez Norte Núm. 135  
 Torre Médica 1-405  
 Metepec, Estado de México