



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Deformidades congénitas del desarrollo facial:
Labio fisurado y paladar hendido
Congenital defects of facial development:
Cleft lip and cleft palate

Autor/es

Irene Acitores Martínez

Director/es

Úrsula M. Jarrod Ferrer
Ana Isabel Cisneros Gimeno

Facultad de Medicina
2020-2021

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	1
2. Justificación del tema y objetivos	3
3. Material y métodos.....	4
4. Deformidades congénitas del desarrollo facial: Labio fisurado y paladar hendido ..	5
4.1. Introducción	5
4.2. Desarrollo embriológico	5
4.3. Etiología.....	9
4.4. Clasificación	12
4.5. Diagnóstico prenatal	15
4.6. Cuadro clínico	17
4.7. Tratamiento	20
5. Discusión.....	27
6. Conclusiones.	29
7. Bibliografía.....	30

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Las fisuras labio palatinas son los defectos congénitos orofaciales más frecuentes en la población. Su prevalencia varía en función del sexo y la zona geográfica. Estas malformaciones derivan de alteraciones embriológicas en los procesos de fusión de los primordios faciales durante la cuarta y la doceava semanas de gestación. El desarrollo del labio y del paladar está regulado por una gran variedad de genes y moléculas, y es considerado uno de los procesos más complejos de la embriogénesis. Su etiología no presenta una base sólida, pero el patrón de herencia multifactorial es el más extendido actualmente. Este describe el desarrollo de las fisuras labio palatinas como el resultado de la combinación de una serie de factores ambientales y genéticos. El conocimiento de la base genética de esta patología es incompleto, sin embargo, gracias al avance de la genómica, se han identificado diversos genes implicados como IRF6, WNT, MSX1 y BMP, entre muchos otros. El desarrollo de una clasificación simple, capaz de ser aceptada universalmente, sigue siendo uno de los problemas derivados de su diversidad fenotípica. La clasificación de Kernahan y Stark, junto con la representación gráfica de la fisura en “Y”, es el método más extendido. El diagnóstico prenatal de estas hendiduras se realiza en el cribado ecográfico de malformaciones a las veinte semanas de gestación, si bien puede complementarse con el uso de la resonancia magnética fetal de secuencias ultrarrápidas. El cuadro clínico derivado del fracaso del cierre labial y palatino conlleva problemas de alimentación, mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio y oído medio, desarrollo de problemas fonarticulares e hipoacusia, y alteraciones psicosociales. El tratamiento debe ser multidisciplinario e integral para intentar cubrir todas las necesidades del paciente. Las intervenciones quirúrgicas básicas a las que será sometido son la queilorrafia o cirugía de reparación del cierre labial y la palatoplastia o cirugía de reparación del cierre palatino. Estas serán combinadas con otros procedimientos como la alveoloplastia, la cirugía ortognática y el tratamiento de la insuficiencia velofaríngea y de las secuelas quirúrgicas.

ABSTRACT

Cleft lip and palate are the most common orofacial congenital defects in the population. Its prevalence varies depending on sex and geographical area. These malformations develop due to embryological defects of the facial primordia fusion processes during the fourth and twelfth weeks of gestation. The development of lip and palate is regulated by a wide variety of molecules and genes, and it is considered one of the most complex processes of the embryogenesis. The development of a simple classification universally accepted is still a problem due to its phenotypic diversity. The Kernahan and Stark classification and its graphical representation of the fissure as an “Y” is the most widespread method. Its etiology does not present a solid basis, but the multifactorial

inheritance pattern is the most widely accepted nowadays. It describes the development of cleft lip and palate as the result of the combination of environmental and genetic factors. The knowledge of the genetic basis of this pathology is incomplete, but the advancement in genomics enables the identification of multiple genes, such as IRF6, WNT, MSX1 and BMP, among many others. The prenatal diagnosis of these clefts is based in the ultrasound screening of malformations at twenty weeks of gestation. It can be complemented with the use of ultra-fast sequences of fetal magnetic resonance imaging. Cleft lip and palate lead to feeding problems, an increased risk of respiratory tract and middle ear infections, the development of phonoarticulatory problems and hearing loss, and psychosocial disorders. Treatment ought to be multidisciplinary and comprehensive to cover all the needs of the patient. The basic surgical interventions that patients undergo are cheiloplasty or lip repair surgery and palatoplasty or palatal repair surgery. These surgeries can be combined with other procedures such as alveoloplasty, orthognathic surgery and the treatment of velopharyngeal insufficiency and surgical sequelae.

PALABRAS CLAVE:

Labio fisurado, paladar hendido, desarrollo embriológico, queilorrafia, palatoplastia, alveoloplastia, malformaciones craneofaciales.

KEYWORDS:

Cleft lip, cleft palate, embryological development, cheiloplasty, palatoplasty, alveoloplasty, craniofacial malformations.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS

Mi trabajo de fin de grado (TFG) consiste en una revisión bibliográfica sobre las deformidades faciales congénitas, concretamente labio fisurado y paladar hendido. En la elección de este tema, han influido tanto mi interés personal por la embriología, ya que esta fue una de las asignaturas que más me impactó y disfruté al inicio de la carrera de medicina, como mis preferencias por los tutores que conforman el departamento de *Anatomía e Histología humanas*. Además, la elección de Ana Isabel Cisneros como persona a cargo de la tutorización de este trabajo, me llevó a conocer a Úrsula M. Jarrod que ha resultado ser mi directora y que desarrolla su profesión como cirujana maxilofacial en el Hospital Universitario Miguel Servet.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es actualizar los conocimientos relacionados con las fisuras labio palatinas abordándose para ello, los siguientes apartados: desarrollo embriológico, etiología, clasificación, cuadro clínico y tratamiento integral.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo, hemos realizado una revisión sistemática de la bibliografía relacionada con diversos aspectos del tema elegido en distintas bases de datos, como PubMed, Dialnet, ScienceDirect, Scopus y Web of Science. El acceso a las publicaciones presentes en estas bases de datos ha sido posible gracias al uso del acceso institucional que nos facilita la Universidad de Zaragoza. Además de ello, he utilizado libros de referencia en el tema objeto del TFG suministrados por mi tutora, la Dra. Úrsula M. Jariod, entre ellos: *Craniofacial development* de Geoffrey H. Sperber, *Embriología clínica* de Ketih L. Moore y *Cirugía Oral y Maxilofacial: Atlas de Procedimientos y técnicas quirúrgicas* de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. También hemos consultado algunas guías clínicas, como la elaborada por ASPANIF (Asociación de familias con niños con fisuras labio palatinas) en colaboración con el Gobierno Vasco, denominada *Guía de las fisuras labiopalatinas, una patología crónica*.

La búsqueda se dividió en dos fases. El objetivo de la primera de ellas fue la adquisición de artículos de carácter general, y el de la segunda, la localización de artículos específicos sobre alguno de los subtemas.

La estrategia de búsqueda se basó en el empleo de palabras clave concretas y en la ordenación según relevancia de los artículos relacionados con el tema. Además de ello, tuve en cuenta el número de veces que había sido citado el artículo y su fecha de publicación. También fue de utilidad la opción de búsqueda de artículos relacionados en PubMed, para complementar los artículos ya seleccionados; y el sistema de búsqueda avanzada de ScienceDirect, para encontrar bibliografía específica.

Los criterios de inclusión fueron el idioma (inglés y español) y el límite temporal de publicación, establecido en los últimos 15 años, si bien este último no fue empleado en todas las búsquedas. Para acotar la selección de artículos, realicé una lectura rápida de los títulos y posteriormente, me centré en la idea principal que estos transmitían mediante la lectura de su resumen. Finalmente, los organicé empleando el gestor bibliográfico *Mendeley*.

Se localizaron 68 artículos, pero 36 fueron excluidos por no ser relevantes para el objeto de la revisión.

4. DEFORMIDADES CONGÉNITAS DEL DESARROLLO FACIAL: LABIO FISURADO Y PALADAR HENDIDO

4.1. INTRODUCCIÓN

Las fisuras labio palatinas (labio fisurado y paladar hendido) son las malformaciones craneofaciales más frecuentes en el ser humano.⁽¹⁾ Su prevalencia varía según la zona geográfica, siendo las tasas de labio fisurado asociado a fisura palatina mayores en Iberoamérica y Asia, y menores en Israel, Sudáfrica y sur de Europa. La prevalencia del paladar hendido aislado es mayor en Canadá y el norte de Europa, y menor, en Iberoamérica y Sudáfrica.⁽²⁾

Estas anomalías presentan distribución según el sexo, siendo la asociación de fisura labial y palatina más frecuente en varones, y la fisura palatina aislada más frecuente en mujeres.⁽²⁾

Existen diversas formas clínicas tanto de labio fisurado como de paladar hendido que quedan clasificadas atendiendo a su lateralidad y amplitud: unilateral o bilateral, completa o incompleta. A su vez, se distinguen dos grupos de acuerdo a si se acompañan o no de otras anomalías: sindrómicas o no sindrómicas (aisladas).⁽¹⁾

La etiología de estas anomalías no ha conseguido esclarecerse. Se ha propuesto un modelo de herencia multifactorial basado en la interacción entre factores genéticos y factores ambientales, donde destacan tanto la exposición a tóxicos (tabaco, alcohol), como la nutrición materna.⁽¹⁾

Aunque las fisuras labio palatinas no suponen una causa de mortalidad importante en los países desarrollados, asocian una alta morbilidad e implican una gran carga tanto psicosocial como económica. Los problemas derivados de estas alteraciones en ámbitos como la alimentación, la fonación y la audición requieren del manejo multidisciplinar e integral del paciente incluyendo: tratamiento quirúrgico y dental, logopedia y apoyo psicosocial, entre muchos otros.⁽³⁾

4.2. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

El desarrollo del primordio facial se inicia al principio de la cuarta semana de gestación alrededor del estomodeo (cavidad bucal primitiva). Este proceso depende directamente de las señales inductivas procedentes de los centros prosencefálico y rombencefálico regulados a su vez, por el gen *Sonic hedgehog* (SHH).⁽⁴⁾

Las cinco prominencias que constituirán el rostro del embrión son: el proceso frontonasal, los procesos mandibulares y los procesos maxilares. Estos dos últimos derivan del primer par de arcos faríngeos, los cuales son estructuras predominantemente mesodérmicas que se disponen a ambos lados de la faringe primitiva.⁽⁵⁾ (Figura 1)⁽³⁾.

Las diferentes prominencias se encuentran separadas inicialmente y, durante la séptima y décima semana de gestación, experimentan varios procesos de fusión que finalizan con el establecimiento de una estructura unificada.⁽⁴⁾ Las prominencias nasales mediales se fusionan con las laterales y con el proceso maxilar (Figura 1)⁽³⁾. Este acontecimiento requiere la desintegración de las células epiteliales de sus superficies de contacto, permitiendo así, que las células mesenquimales subyacentes se mezclen entre sí. Como resultado de la fusión de estas estructuras, se establece la separación entre las fosas nasales y la cavidad bucal primitiva (estomodeo), así como la continuidad entre labio superior y ambos procesos maxilares. Simultáneamente, la unificación de las protuberancias nasomediales origina el segmento intermaxilar, a partir del cual se desarrollarán el componente premaxilar del maxilar (donde se alojan los cuatro incisivos), el tubérculo mediano de la nariz, el paladar primario y el philtrum (surco subnasal) del labio superior.⁽⁴⁾

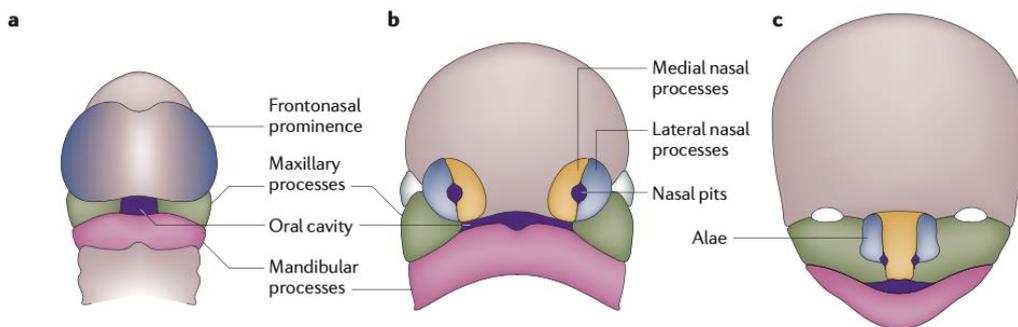


Figura 1. a) Cuarta semana de gestación: La prominencia frontonasal en desarrollo junto a los procesos maxilares y los procesos mandibulares rodean la cavidad oral primitiva. b) Quinta semana de gestación: Formación de las fosas nasales. c) Sexta semana de gestación: Fusión de los procesos nasales mediales con los procesos maxilares, formando el labio superior y el paladar primario.

La palatogénesis es un proceso morfogénico altamente regulado, cuya finalidad es la formación de un techo íntegro de la cavidad oral (paladar) a través de la fusión del paladar primario y de los dos pilares palatinos secundarios (Figura 2).⁽⁵⁾ Comienza en la sexta semana de gestación y finaliza en la duodécima, siendo crítico el período comprendido entre el final de la sexta semana y el inicio de la novena.⁽⁵⁾ La configuración de un paladar intacto e íntegro es esencial para el correcto desarrollo del sentido del gusto, ubicado en dicha estructura, así como para conseguir una fonación adecuada. Al comienzo de la cuarta semana de gestación, coincidiendo con el inicio del desarrollo del primordio facial, se produce una invaginación del ectodermo embrionario a nivel cefálico que constituirá el estomodeo. Esta depresión central, que formará la cavidad bucal primitiva, queda delimitada en su profundidad por la membrana orofaríngea.⁽⁴⁾ Dicha membrana consiste

en una estructura bilaminar formada por la fusión del ectodermo (futura mucosa bucal) y el endodermo (futura mucosa faríngea) embrionarios a nivel de la placa precordial del embrioblasto.⁽⁵⁾ En torno al día veintiocho tras la concepción, se produce la ruptura de la membrana orofaríngea divisoria, haciendo que las cavidades nasal y oral queden comunicadas.⁽⁴⁾ Las áreas de continuidad entre ambas cavidades se denominan coanas primitivas (derecha e izquierda). Las coanas definitivas, localizadas en la zona de transición de la cavidad nasal a la faringe, se formarán cuando se produzca la fusión de las crestas palatinas secundarias y se configure el paladar definitivo.⁽⁵⁾

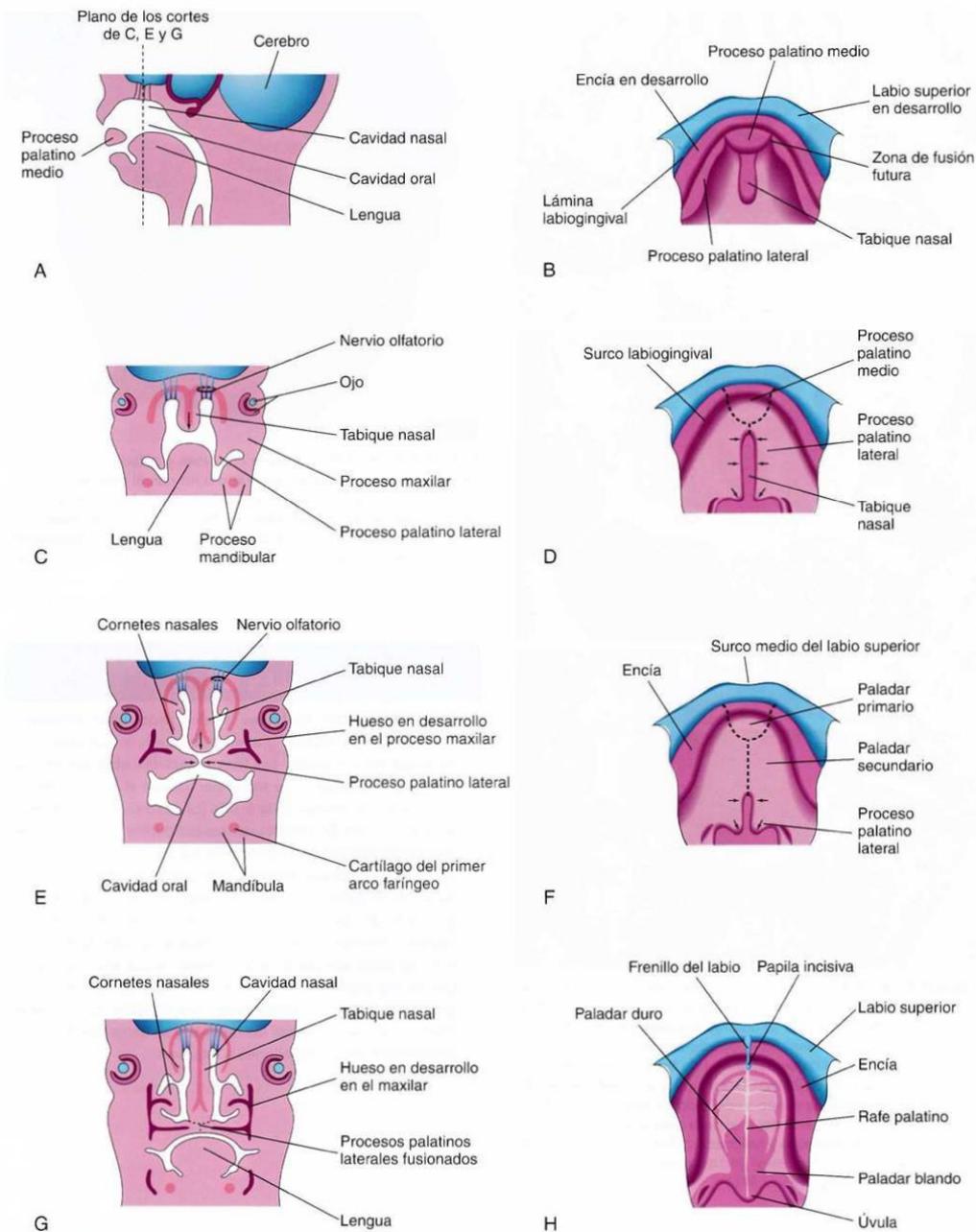


Figura 2. Proceso de palatogénesis

El paladar definitivo está constituido por tres componentes: el paladar primario (con origen en la prominencia frontonasal) y los dos pilares palatinos secundarios (dos proyecciones mesenquimatosas de las partes mediales de los procesos maxilares)⁽⁴⁾ (Figura 3).⁽⁶⁾

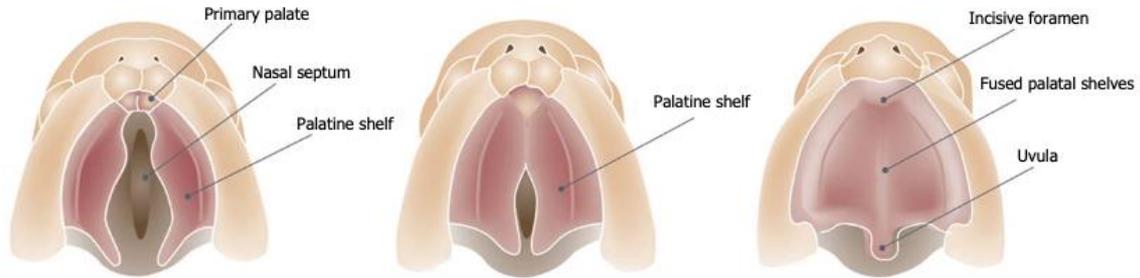


Figura 3. Componentes del paladar definitivo: paladar primario y pilares palatinos secundarios.

Las estructuras precursoras del paladar se encuentran separadas inicialmente debido a la orientación vertical que muestran las crestas palatinas, situadas a ambos lados de la lengua. Estas sufren un cambio de disposición que se completa en cuestión de horas, quedando ubicadas de manera horizontal durante la octava semana de gestación; lo que permitirá su contacto mutuo en la línea media, con el tabique nasal en su zona superior y con el paladar primario en su zona anterior. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar esta modificación donde se incluyen: cambios en la vascularización de las estructuras, variaciones bioquímicas en la matriz del tejido conectivo de los pilares palatinos, incremento de la turgencia tisular, rápido aumento de las mitosis celulares, así como la acumulación de ácido hialurónico en los procesos y la reorganización de las células mesenquimales palatinas contráctiles para dirigir las fuerzas de elevación. Asimismo, la apertura de la mandíbula, facilitada por la erección cefálica del embrión, se ha visto implicada en retirada de la lengua, que se encontraba separando los pilares.⁽⁴⁾

La fusión de estas estructuras tiene como finalidad concluir con el proceso de formación del paladar definitivo. La unificación de los distintos componentes es posible gracias a los diversos cambios tisulares que sufren los epitelios de contacto. Las células epiteliales degeneran y se produce la acumulación de glicoproteínas y desmosomas en la superficie del tejido subyacente, promoviendo su adhesión. La degeneración de las células de los epitelios mediales de las crestas palatinas se debe a una diferenciación citogenética que conlleva la reducción de sus receptores del factor de crecimiento epidérmico y, consecuentemente, su apoptosis o muerte celular programada. Este proceso, junto con la migración de algunas células epiteliales hacia el mesénquima palatino, es esencial para que las células mesenquimales de los pilares converjan y se integren.⁽⁴⁾

La formación del paladar definitivo concluye con la osificación del mismo durante la octava semana de gestación, gracias a la diseminación ósea desde los huesos maxilares y palatinos hacia los pilares palatinos laterales fusionados; así como a la conformación de tejido trabecular en el paladar primario, derivado de los centros de osificación del maxilar

superior.^(4,5) La osificación se produce únicamente en la parte anterior del paladar, conformando el denominado paladar duro. El tercio posterior de la estructura permanece sin osificar dando lugar al paladar blando.⁽⁴⁾

El lugar de unión de los tres componentes palatinos queda representado en el paladar duro por el agujero incisivo. A su vez, la fusión entre cada uno de los pilares palatinos con el paladar primario dará lugar a dos suturas simétricas que discurren desde los procesos alveolares del maxilar hasta el agujero incisivo o nasopalatino. La fusión de las dos crestas palatinas laterales genera una línea conocida como la sutura palatina media que se hace evidente en torno a las diez semanas y media de gestación, debido al desarrollo de una capa superior de fibras que constituye el rafe palatino.^(4,5)

Las fisuras labio palatinas se dividen en dos grupos atendiendo a su localización:

- Fisuras anteriores: fisuras labiales asociadas o no a fisura del reborde alveolar del maxilar (área de inserción dentaria), que pueden extenderse hasta el foramen incisivo. Se producen por un defecto en la fusión mesenquimatosa del paladar primario y los procesos maxilares.
- Fisuras posteriores o fisuras del paladar secundario: Se desarrollan debido a alteraciones en la evolución del paladar secundario⁽⁵⁾

Por lo anteriormente expuesto, el desarrollo palatino es concebido como un proceso de elevada complejidad en el que se pueden producir alteraciones a diversos niveles, generando la malformación de esta estructura. Uno de los momentos críticos en la evolución del paladar consiste en la variación de la irrigación sanguínea del rostro debido a la atrofia de la arteria estapedial durante la séptima semana de gestación. En este periodo, la arteria carótida interna es sustituida por la externa, por lo que si se produce un suministro sanguíneo deficiente pueden aparecer defectos en el labio superior y el paladar. Asimismo, el fracaso en la desintegración de las células epiteliales de las superficies de contacto que han de fusionarse o de la adhesión mesenquimatosa pueden dar lugar al desarrollo de labio fisurado y paladar hendido. Finalmente, la desproporción o descoordinación en la formación de los distintos componentes también han sido descritas como causas de defectos craneofaciales.⁽⁴⁾

4.3. ETIOLOGÍA

El desarrollo de la cavidad oral es complejo y se puede dividir en diversos procesos, que tienen lugar de forma simultánea o secuencial y que requieren una alta regulación. Diversas alteraciones en cualquiera de los niveles pueden derivar en defectos de cierre de las estructuras y, consecuentemente, en fisuras labio palatinas. La prevención de estas malformaciones asocia mejores resultados que su tratamiento, por lo que es importante conocer los diferentes factores que están directamente relacionados con su desarrollo para reducir su posible impacto.⁽²⁾ Los diversos avances tecnológicos, así como la puesta en común de múltiples estudios, han permitido clarificar su etiología.⁽⁷⁾

Fogh-Anderson propuso la implicación genética para la herencia de las fisuras labio palatinas en 1942. Un año después, Warkany, Nelson y Schraffenberger concluyeron que existían componentes ambientales que influían en el desarrollo de estas anomalías.⁽⁸⁾ Consecuentemente, se propone un patrón de herencia multifactorial basado en la combinación de la carga genética y el efecto de diversos factores externos durante las primeras semanas de embarazo.^(1,9) Actualmente, los avances en el campo de la genética han permitido demostrar que la herencia de estas malformaciones no siempre depende de mutaciones, sino que pueden deberse a alteraciones en la expresión del genoma sin que existan cambios en la secuencia del ADN, lo que se conoce como cambios epigenéticos.⁽¹⁾

Los factores ambientales tienen una capacidad predictiva menor que los genéticos, sin embargo, son los únicos que pueden ser potencialmente manipulados. En consecuencia, son diversos los estudios encargados de su identificación. Se han reconocido cuatro categorías: ambiente uterino, ambiente externo, nutrición materna y medicamentos, sin reportar resultados concluyentes en ninguna de ellas.⁽³⁾ El tabaquismo y el alcohol parecen estar en relación con el desarrollo de las fisuras labio palatinas con una asociación débil, debido a los múltiples factores de confusión psicosociales que influyen en los estudios. La nutrición materna parece tener influencia en la aparición de estas malformaciones. El uso de suplementos multivitamínicos, así como unos niveles adecuados de vitamina B₆ y zinc, actúan como factores protectores. El empleo de suplementos de ácido fólico presenta un resultado incierto. Sin embargo, al ser un elemento preventivo en el desarrollo de los defectos de cierre del tubo neural, no es posible la realización de un ensayo clínico que cumpla los requisitos éticos. Por otra parte, tanto la obesidad materna, como la edad avanzada de ambos progenitores aumentan el riesgo concebir descendencia afecta. En cuanto a los fármacos: los anticonvulsivos como el diazepam, fenitoína y fenobarbital se han relacionado con incremento del riesgo de estas anomalías; los corticoides manifiestan resultados ambiguos; y los antibióticos no se asocian, excepto la nitrofurantoína. Además, la presencia de infecciones virales maternas durante el primer trimestre de embarazo se considera un factor de riesgo, debido a la consecuente activación del interferón y a la relación que esta molécula guarda con el gen IRF6, implicado en el desarrollo de estas anomalías.^(2,3,7,8)

A pesar de las discrepancias expresadas, las recomendaciones basadas en la disminución de ingesta de fármacos y exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, contaminantes), junto con el empleo de suplementación vitamínica preconcepcional, deben ser transmitidas para evitar el desarrollo de otros trastornos.⁽²⁾ La planificación del embarazo actúa, por tanto, como factor protector.⁽⁷⁾

El estudio genético permite diferenciar entre el defecto del cierre palatino no sindrómico o aislado y el sindrómico. En este último, las fisuras del labio o del paladar representan una de las alteraciones fenotípicas de un cuadro más amplio, es decir, de un síndrome cromosómico, mendeliano o teratogénico.^(2,3) Actualmente, la combinación de estudios de identificación de genes mediante las técnicas de linkage o enlace y de asociación, el análisis de modelos animales y los estudios GWAS (Genome-wide association study o

estudios del genoma humano) han significado un notable avance en el conocimiento de los factores genéticos desencadenantes de estas malformaciones.^(3,8,9) Sin embargo, la etiología de las formas no sindrómicas continúa estando mal caracterizada. Se cree que algunas de las alteraciones genéticas subyacentes a desórdenes complejos, como las fisuras labio palatinas aisladas, se producen en componentes reguladores localizados fuera de las secuencias codificantes de los genes también llamados, elementos cisreguladores. Por lo tanto, el mapeo detallado de dichos elementos permitirá una mayor comprensión de las causas genéticas del labio fisurado y el paladar hendido no sindrómicos.⁽³⁾

La identificación de genes candidatos mediante los GWAS ha resultado en la localización de 12 loci genéticos que ejercen de factor de riesgo para el desarrollo de las fisuras labio palatinas aisladas. Este estudio se basa en el análisis de variantes genéticas frecuentes en el genoma humano con el objetivo de identificar la asociación entre el rasgo fenotípico a estudio y dichas variantes.⁽⁹⁾ La extrapolación del estudio de genes candidatos determinó que solo las variantes en **IRF6** son comunes en las formas aisladas y las sindrómicas.⁽³⁾

Las mutaciones en el **gen IRF6** fueron identificadas por primera vez en relación con el síndrome de Van der Woude (herencia autosómica dominante), que asocia labio fisurado y paladar hendido con anomalías dentales. Posteriores estudios evidenciaron su relación directa con el labio fisurado y el paladar hendido aislados. Este gen está implicado en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos epiteliales, interviniendo a su vez, en el desarrollo del peridermo oral. Su alteración en los modelos animales conduce a la formación de adherencias que pueden ocluir la cavidad oral y desencadenar un fracaso en el cierre palatino.⁽³⁾

Se han descrito variantes en los **genes WNT** asociadas a paladar hendido y labio fisurado aislados. A pesar de que la evidencia de su relación no es sólida, diversos estudios realizados en modelos animales determinan que la señalización WNT desempeña un papel fundamental en la morfogénesis de la cara media, estimulando la proliferación celular.⁽³⁾

La pérdida de función en el **gen homeobox MSX1** conduce al desarrollo de fisuras orofaciales no sindrómicas. Su alteración se relaciona con defectos en la proliferación celular mesenquimatosa de la zona anterior del paladar.⁽¹⁾

El **gen TGFβ** y las **proteínas morfogenéticas óseas (BMPS)** pertenecen a la familia de los genes del factor del crecimiento y desarrollo. Estos permiten la proliferación y diferenciación celular, así como la transformación epitelial, la migración celular y la apoptosis necesarias para el correcto desarrollo labio palatino. TGFβ1 y TGFβ2 facilitan la aproximación de los procesos palatinos secundarios, y TGFβ3 es determinante en la degradación de los epitelios de ataque, favoreciendo la costura epitelial. Por todo ello, alteraciones a este nivel pueden producir defectos en el cierre palatino.⁽¹⁾ La expresión de los receptores **BMP** depende de la funcionalidad del gen **MSX1**, por lo que su mutación

altera el funcionamiento del receptor BMP tipo1, generando una fisura labio palatina; mientras que en el caso del BMP tipo 4, se produce labio fisurado, únicamente.⁽³⁾

Por otra parte, las alteraciones epigenéticas también deben ser consideradas mecanismo causal de las fisuras labio palatinas. El código genético del individuo puede variar debido a múltiples causas metabólicas sin modificar la secuencia del ADN. En el caso de las fisuras labio palatinas, los cambios en la expresión genética se relacionan con mecanismos de metilación vinculados a factores ambientales. Así, la integración de los factores ambientales y genéticos mediante la epigenética será indispensable para un conocimiento más profundo de esta patología.⁽¹⁾

En resumen, las fisuras labio palatinas sindrómicas presentan patrones de herencia mendeliana, donde la alteración genética implica la aparición de múltiples anomalías simultáneas; mientras que las no sindrómicas muestran patrones de herencia poligénica, donde los posibles genes implicados se denominan genes candidatos.⁽¹⁾ Los recientes hallazgos genéticos nos acercan a comprender esta compleja patología y la importancia de su prevención, si bien debemos ser conscientes del largo camino que debemos recorrer hasta alcanzar el conocimiento de los múltiples mecanismos que regulan la información contenida en el ADN.⁽³⁾

4.4. CLASIFICACIÓN

El grado de afectación y severidad de las fisuras labio palatinas es muy variable, pudiéndose reconocer desde formas vestigiales a extremadamente complejas.⁽⁸⁾ La diversidad fenotípica de esta malformación congénita radica en la variedad de estructuras que pueden verse alteradas (labio, proceso alveolar, paladar duro y paladar blando) y en sus distintos patrones de presentación: aislada, combinada, unilateral o bilateral.⁽¹⁰⁾ Un problema derivado de la heterogeneidad de este cuadro es su difícil clasificación. Su abordaje multidisciplinar actual se traduce en un aumento de la necesidad de creación de un modelo de clasificación universal, simple, y práctico que permita la correcta comunicación entre los profesionales sanitarios, facilitando una mejor comprensión de la patología.⁽¹¹⁾

A lo largo de la historia, se han propuesto diversas clasificaciones basadas en distintos criterios: embriológico, anatómico, odontológico y quirúrgico. A pesar de que ninguna de ellas ha conseguido ser universalmente aceptada, la más utilizada en la práctica clínica hasta el momento actual es la clasificación de **Kernaham y Stark** (1971), la cual se ve complementada con la representación gráfica de la fisura en forma de “Y”.⁽¹²⁾

Las primeras clasificaciones documentadas de las fisuras labio palatinas están basadas en perspectivas anatómicas, morfológicas y quirúrgicas. Destacan dentro de este grupo, la propuesta por Davis y Ritchie (1922) y la de Veau (1931):

- **Davis y Ritchie (1922):** Abogan por un sistema simple de clasificación donde el proceso alveolar es considerado la estructura divisoria por su implicación quirúrgica. Todas las fisuras labio palatinas quedan recogidas en tres grupos diferenciados:
 1. Grupo I: Hendiduras prealveolares (afectación del labio). Subdivididas a su vez en unilateral, bilateral o mediana.⁽¹¹⁾
 2. Grupo II: Hendiduras postalveolares (afectación del paladar). En este grupo se puede distinguir entre la afectación del paladar blando, la del paladar blando y duro, y la de la hendidura submucosa del paladar.^(10,11)
 3. Grupo III: Hendiduras de la apófisis alveolar (cualquier tipo de hendidura que involucre el proceso alveolar). Se divide en: unilateral, bilateral o mediana.⁽¹¹⁾

- **Veau (1931):** Propone una clasificación simple compuesta por cuatro patrones morfológicos: (figura 4)⁽¹¹⁾
 - I. Hendidura del paladar blando.
 - II. Hendidura del paladar duro y blando, hasta el agujero incisivo.
 - III. Hendidura unilateral completa de paladares primario y secundario.
 - IV. Hendidura bilateral completa de paladares primario y secundario.⁽¹¹⁾

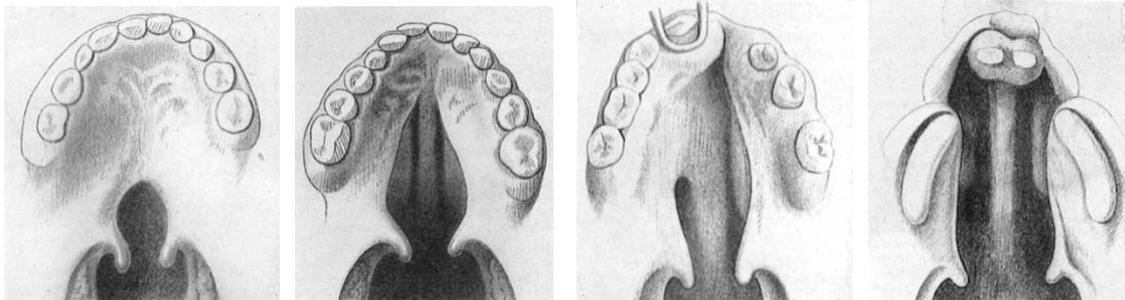


Figura 4. Clasificación de Veau (I, II, III y IV).

Posteriormente, varios autores apostaron por la elaboración de una clasificación de enfoque embriológico. Dentro de este grupo se encuentra la sugerida por Fogh-Andersen (1942) y la de Kernahan y Stark (1958), siendo esta última la más extendida.

- **Fogh-Andersen (1942):** Propone el foramen incisivo como estructura principal dentro la clasificación.⁽¹¹⁾ Esta elección no fue arbitraria, dado que el foramen incisivo constituye el límite entre el paladar primario, situado anterior a este; y el paladar secundario, posterior al agujero incisivo.⁽¹⁰⁾ Divide a las fisuras labio palatinas en cuatro grupos simplificados:
 1. Labio fisurado (simple o doble)
 2. Labio fisurado con paladar hendido
 3. Paladar hendido aislado
 4. Hendiduras atípicas raras⁽¹¹⁾

- **Kernahan y Stark (1958):** Basan su sistema de clasificación en el desarrollo anatómico del paladar, aceptando el foramen incisivo como estructura divisoria. Añaden a la descripción de la hendidura una serie de modificadores que permiten determinar su gravedad (total, subtotal) y su lateralidad (unilateral, bilateral o mediana). Proponen tres grupos:
 1. Hendiduras de estructuras anteriores al foramen incisivo
 2. Hendiduras de estructuras posteriores al foramen incisivo
 3. Hendiduras de estructuras anteriores y posteriores al foramen incisivo⁽¹¹⁾

Esta clasificación será complementada en 1971 por la representación gráfica de la fisura en forma de “Y”, convirtiéndose en el modelo descriptivo más empleado. Millard completará la figura en 1977, añadiendo la representación de las fisuras del suelo nasal y de la nariz como dos triángulos enfrentados al final de ambos brazos de la “Y”. La clasificación de Monasterio, expuesta en 2008, añadirá a esta última el registro de la amplitud inicial de la fisura alveolar en mm en el lateral de los números 3 y/o 7, y sugerirá el sombreado (en vez del coloreado completo) de la zona afectada si se trata de una fisura submucosa.⁽¹²⁾ (Figura 5)^(6,13)

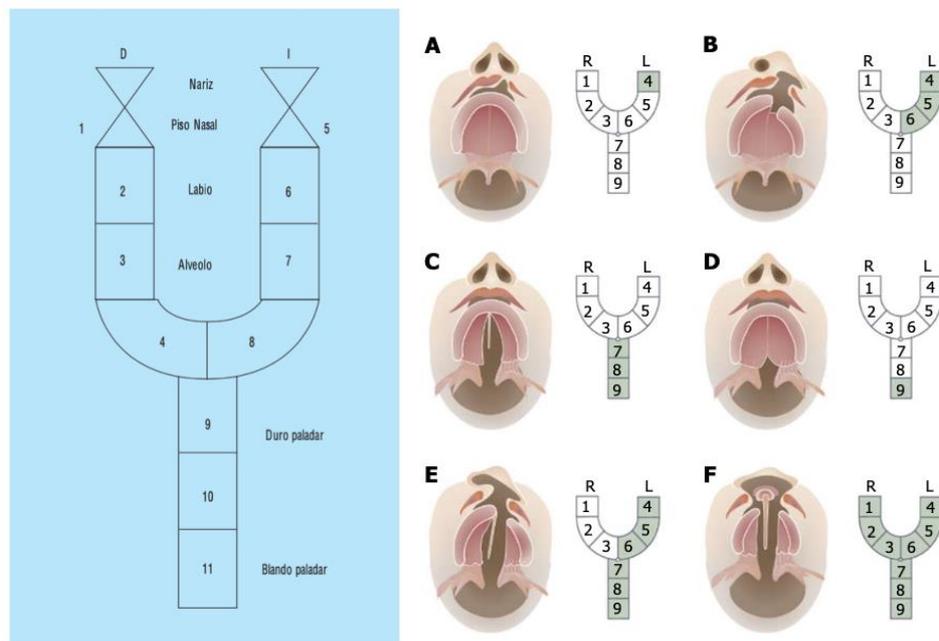


Figura 5. Representación gráfica de la fisura en forma de “Y” de la clasificación de Kernahan y Stark.

La evolución en el manejo del labio fisurado y el paladar hendido incrementó la necesidad de adquirir una terminología común que permitiera la comunicación entre los distintos equipos de profesionales que intervenían en el tratamiento de esta patología: cirujanos, dentistas, logopedas, genetistas... Por ello, en 1962 la American Cleft Palate-Craniofacial Association (Asociación Americana de Paladar Hendido-Craneofacial, ACPA) propuso el modelo ACPA centrado en la embriología y la anatomía quirúrgica del paladar. Se

establecieron cuatro grupos sujetos a matizaciones referidas a la lateralidad y la severidad de las hendiduras. Esta última era definida mediante un sistema semicuantitativo que exponía el área de la estructura involucrada en la malformación.⁽¹¹⁾

1. Hendiduras del prepaladar (afectación del labio y paladar primario)
 - a. Labio fisurado(*cheiloschisis*)
 - b. Alvéolo hendido (*alveoloschisis*)
 - c. Labio fisurado, alvéolo y paladar primario (*cheiloalveoloschisis*)
2. Hendiduras del paladar (afectación del paladar secundario)
 - a. Hendidura del paladar duro (*uranoschisis*)
 - b. Hendidura del paladar blando (*staphyloschisis o veloschisis*)
 - c. Hendidura del paladar duro y blando (*uranostaphyloschisis*)
3. Hendiduras del prepaladar y del paladar (*alveolocheilopaltatoschisis*)
4. Hendiduras faciales distintas de la prepalatal y palatina
 - a. Hendiduras del proceso mandibular
 - b. Hendiduras naso-oculares
 - c. Hendiduras oro-oculares
 - d. Hendiduras oroaurales⁽¹¹⁾

Una de las principales clasificaciones de las fisuras labio palatinas es la planteada por **Victor Spina** en 1973.⁽¹¹⁾ El foramen incisivo constituye el elemento principal para la división de las distintas hendiduras en cuatro grupos (I, II, III y IV):

- Grupo I: Hendiduras preforaminales (completa, incompleta)
- Grupo II: Hendiduras transforaminales
- Grupo III: Hendiduras postforaminales (completa, incompleta)
- Grupo IV: Hendiduras asociadas a fisuras faciales no relacionadas con el foramen incisivo.⁽¹⁴⁾

A pesar de todas las propuestas que plantean los distintos autores, la clasificación de Kernahan y Stark y su representación gráfica continúan siendo las más extendidas en la práctica clínica.⁽¹²⁾

4.5. DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal tiene como objetivo tanto la adquisición de información de diversa índole (genética, anatómica, bioquímica y fisiológica), como la detección de alteraciones fetales, con el fin de ofrecer a la familia consejo genético y alternativas terapéuticas sobre cualquier anomalía observada antes del nacimiento.⁽¹⁵⁾

El estudio morfológico fetal destinado al cribado de malformaciones se realiza mediante ecografía a las veinte semanas de gestación, si bien estas pueden ser detectadas en torno a las trece semanas de gestación a través del empleo de ecógrafos de alta resolución por operadores con experiencia.^(8,15,16)

El ultrasonido se ha instaurado como método principal para la obtención de imágenes prenatales debido a su fácil acceso, su inocuidad y su carácter económico.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, esta evaluación no siempre permite una valoración facial correcta, debido a la posición o movimientos fetales y la escasa resolución de las estructuras que aporta la técnica transabdominal.^(8,15) Este procedimiento reporta una sensibilidad baja asociada a una especificidad alta. La precisión diagnóstica y dichos valores estadísticos pueden verse mejorados mediante el empleo de la vía transvaginal.⁽¹⁸⁾

Diversos estudios actuales determinan que en torno al 25% de las fisuras labiales (con o sin asociación a paladar hendido) son diagnosticadas prenatalmente, mientras que el porcentaje es menor en el caso del paladar hendido aislado. Esto se debe principalmente a que la visualización de la estructura palatina se ve altamente comprometida por la sombra acústica generada por los huesos faciales que la rodean, convirtiendo a la fisura palatina aislada en una malformación altamente difícil de diagnosticar de forma prenatal.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Un diagnóstico prenatal preciso es relevante para la planificación terapéutica y la valoración pronóstica del cuadro.⁽¹⁹⁾ El desarrollo de la resonancia magnética fetal y de los métodos de ultrasonido tridimensionales (e incluso de cuatro dimensiones) ha aportado imágenes de mayor calidad que facilitan el cribado de las fisuras labio palatinas.⁽¹⁶⁾ La Figura 7⁽²⁰⁾ y la Figura 8⁽²¹⁾ muestran dos imágenes obtenidas mediante ecografía 3D donde se pueden reconocer fisuras labiales:

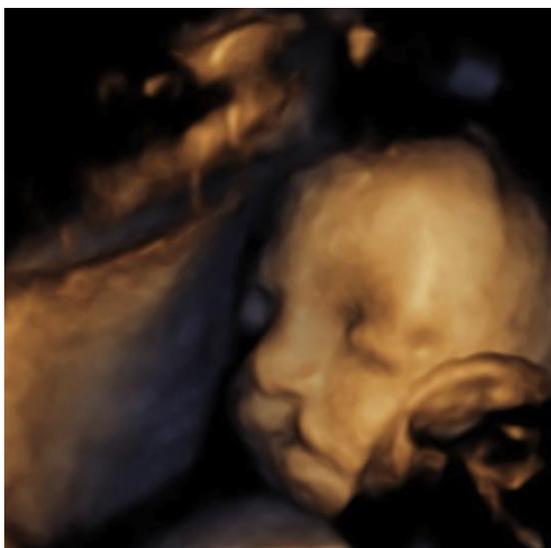


Figura 7. Imagen de ecografía 3D de un feto con labio leporino.



Figura 8. Imagen de ecografía 3D de un feto con labio leporino (flecha).

La resonancia magnética fetal ha adquirido especial importancia gracias al desarrollo de las secuencias ultrarrápidas, permitiendo un estudio fetal intraútero muy detallado. Esta técnica de imagen constituye un complemento de gran utilidad para la ecografía rutinaria, dado que permite descartar hallazgos dudosos y revelar deformidades no captadas por el

método ecográfico.^(15,17) Sin embargo, la resonancia magnética nunca debe utilizarse como primer estudio de imagen prenatal, sino como técnica confirmatoria una vez realizada la ecografía.⁽¹⁵⁾ Esta técnica aporta mayor resolución anatómica, favoreciendo la elaboración de juicios clínicos acertados, y se ve menos limitada por la edad gestacional avanzada, el oligohidramnios severo, la obesidad materna, la posición fetal desfavorable y la sombra acústica producida por el esqueleto óseo. Por todo lo anteriormente planteado, la resonancia magnética fetal es considerada una opción útil en la evaluación de las fisuras labio palatinas, permitiendo establecer un diagnóstico preciso que favorece el asesoramiento prenatal y la planificación terapéutica multidisciplinar.^(17,22) (Figura 9)⁽¹⁷⁾

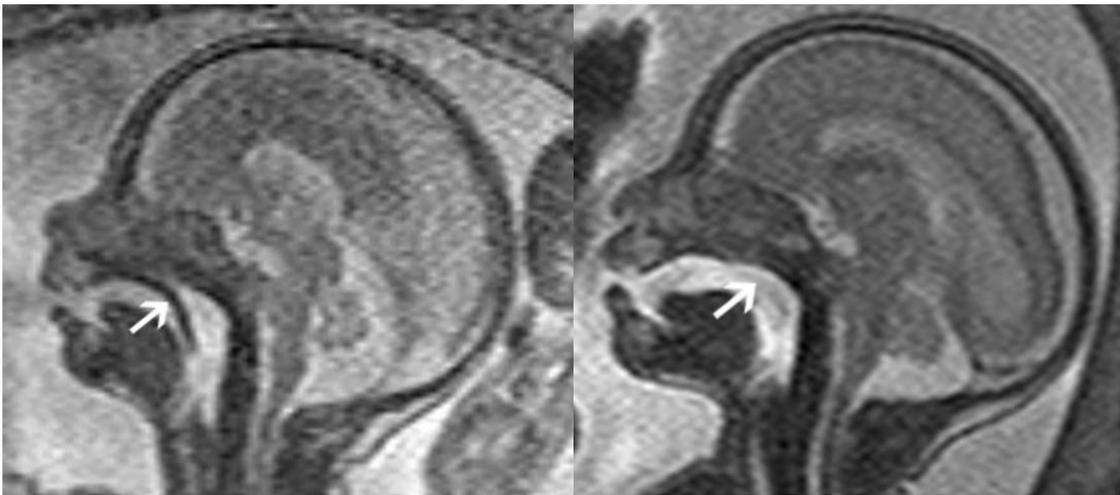


Figura 9. A la izquierda: Corte sagital de resonancia magnética nuclear (RMN) donde se observa el paladar íntegro en feto de 25 semanas. A la derecha: Corte sagital de RMN en T2 donde se observa una fisura completa de paladar primario y secundario (flecha) en feto de 23 semanas.

4.6. CUADRO CLÍNICO

La inexistente integridad de la estructura facial derivada de las fisuras labio palatinas tiene como consecuencia gran variedad de alteraciones funcionales como: dificultades para la succión, la deglución, la fonación, la masticación y la audición, que se manifiestan desde el nacimiento y que pueden determinar el desarrollo de trastornos mentales y psicológicos en individuos y familiares.^(23,24) El manejo integral del paciente dependerá directamente del pediatra o el médico de atención primaria.⁽¹²⁾

1) **Alteraciones en la alimentación**

Los niños afectados de fisura palatina no son capaces de cerrar la comunicación entre las cavidades oral y nasal para generar un espacio estanco, requerido para la succión mamaria.^(10,12) Este problema conlleva un consumo de energía improductivo que incrementa tanto el tiempo de alimentación, como la fatiga sufrida por la madre y el

bebé.⁽²⁵⁾ A su vez, la regurgitación de alimento hacia la cavidad nasal y la deglución de aire excesivo se traduce en vómitos y asfixias frecuentes.^(23,25)

La alimentación de los bebés que presenten fisura labial aislada puede realizarse mediante biberón o lactancia materna siempre y cuando, se asegure el sellado alrededor de la tetina o del pezón. Sin embargo, los niños afectados de paladar hendido (aislado o asociado a labio fisurado) necesitarán biberones especiales.⁽¹²⁾ La lactancia materna deberá priorizarse sobre cualquier otro método de alimentación en los casos que sea posible, dado que ha reportado mejor pronóstico quirúrgico al estimular el desarrollo de los músculos orbiculares de la boca.⁽²³⁾

La imposibilidad de amamanto del bebé genera angustia psicológica en la madre haciendo necesario apoyo psicosocial.⁽¹²⁾ Paralelamente, la angustia materna influye sobre el desarrollo infantil (cognitivo, conductual y psicomotor) negativamente. La incorporación de psicólogos, nutricionistas, enfermeras y pediatras en el equipo multidisciplinar es de esencial importancia para asegurar la correcta alimentación del paciente.⁽²⁶⁾

Algunos pacientes, como los afectados por la secuencia de Pierre Robin (micrognatia, glosoptosis y paladar hendido), presentan dificultad añadida para la alimentación debido a su descoordinación entre los procesos de respiración, succión y deglución. En estos casos, se deberán emplear técnicas de alimentación especiales aportadas por el equipo de enfermería, y los parámetros de crecimiento deberán ser vigilados con frecuencia.⁽¹²⁾

Los lactantes con paladar hendido reportaron crecimiento y ganancia ponderal deficientes durante el primer año de vida, que fueron reestablecidas con posterioridad (a partir de los doce meses de vida en el caso del peso, y a los veinte meses, en lo referido a la talla). Dicha recuperación ponderal y estatural fue más rápida en aquellos bebés alimentados mediante técnicas específicas adaptadas a sus necesidades.^(10,26,27)

2) Eficiencia masticatoria alterada y alteraciones dentales

Una oclusión dental adecuada depende de la integridad dental, la configuración de las arcadas y el correcto desarrollo de los tejidos periodontales.⁽²³⁾ Las alteraciones dentales representadas por agenesia, duplicación o deformidad dentaria son comunes en los pacientes fisurados con afectación del alveolo, al igual que la discontinuidad de las arcadas, estando esta latente desde el nacimiento.^(10,23,28) A estos factores predisponentes se añade la corrección quirúrgica temprana practicada a los pacientes fisurados y que condiciona alteraciones en la posición del maxilar.^(10,23) En consecuencia, el desarrollo de alteraciones en la mordida (mordidas cruzadas) es común en este grupo de niños, lo cual se traduce en la disminución del espacio aéreo con compromiso del flujo de aire, defectos en la emisión del habla y alteración de la eficiencia masticatoria.⁽²³⁾

La corrección de la alineación de las arcadas y piezas dentarias mediante la ortodoncia previene el desarrollo de caries dental, favorece la erupción de los dientes y permite la

progresión hacia una mordida estética y funcional, resultando necesaria para la cirugía con injerto óseo.^(12,28)

3) Alteraciones en la respiración y la mucosa nasal

La imposibilidad de creación de un espacio estanco produce la constante agresión de la mucosa nasal por parte de los líquidos y alimentos que llegan a la cavidad durante la alimentación. Esto genera una respuesta inflamatoria acompañada de edema e hipertrofia de los tejidos, que supone el compromiso del flujo aéreo intranasal. El frecuente colapso del segmento que presenta una fisura menor agrava el cuadro. Consecuentemente, el paciente fisurado se convierte en un respirador bucal reduciendo el flujo nasal, lo que produce la asimetría, la estrechez y la disminución del tamaño de la cavidad nasal, unido todo ello, a un mayor riesgo de infecciones respiratorias y del oído medio.⁽²³⁾

4) Problemas otológicos y auditivos

Los músculos que conforman el paladar blando tienen como función la regulación del cierre y la apertura de la trompa de Eustaquio, con el fin de igualar las presiones dentro y fuera del oído medio y facilitar el drenaje de la secreción mucosa. Las alteraciones en la inserción y la función del músculo tensor del velo del paladar conllevan la obstrucción tubárica, agravada por la irritación generada por el reflujo nasal.^(23,28,29)

Consecuentemente, los pacientes con fisura palatina presentan un mayor riesgo de padecer otitis media secretora de naturaleza recurrente. Este cuadro otológico puede producir hipoacusia de transmisión en uno de los periodos críticos del desarrollo infantil, pudiendo ocasionar alteraciones en el desarrollo intelectual y psicosocial, así como en la adquisición del habla y del lenguaje. La colocación de drenajes y el tratamiento quirúrgico tienen como objetivo la disminución de los episodios agudos evitando así, sus posibles complicaciones. Las infecciones no tratadas en el momento preciso repercuten directamente en la función auditiva del paciente debido a la creación de cicatrices y adherencias.^(12,23,29)

5) Alteraciones fonarticulatorias.

La alteración anatómica del círculo fonatorio (labios, rebordes alveolares, lengua, paladar duro y blando) generan modificaciones en la fonación.⁽²³⁾ El mecanismo de fonación depende de la capacidad para aumentar la presión en la cavidad bucal, permitiendo la emisión de los sonidos fricativos ("s", "f", "sh") y oclusivos ("p", "m", "b").⁽¹⁶⁾ El fracaso en el cierre del istmo velofaríngeo, conocido como incompetencia velofaríngea, impide que se interrumpa la continuidad entre las cavidades oral y nasal, dificultando dicho aumento de presión.⁽²⁹⁾ Este mecanismo constituye el problema fonatorio principal de los pacientes fisurados y genera: hipernasalidad, emisión nasal y turbulencia o resonancia

nasal (“voz gangosa”).^(16,23,29) Por otra parte, un diámetro maxilar transversal disminuido modifica las consonantes fricativas (“s”, “z”, “f”, y “v”) y las explosivas lingualveolares (“t” y “d”).⁽²³⁾

La dificultad en la comunicación que experimentan los niños conlleva el desarrollo de desarticulaciones compensatorias que pueden conducir a la inteligibilidad de su habla.⁽¹⁶⁾ La intervención terapéutica precoz, mediante fisioterapia velofaríngea o la cirugía de alargamiento palatino, se vuelve imprescindible para evitar las posibles complicaciones fonatorias.^(16,23)

6) Aspectos emocionales y estéticos.

La afectación del bienestar emocional, derivada de las alteraciones estéticas faciales y del impacto psicológico familiar, es uno de los problemas principales de esta malformación. La ansiedad estética y la dificultad comunicativa conducen al aislamiento e inadaptación social por parte del paciente. El desarrollo de un equipo multidisciplinar especializado es necesario tanto para acompañar al niño y a sus familiares, como para vigilar las posibles alteraciones del desarrollo, del comportamiento y de la esfera psicosocial.^(12,23)

4.7. TRATAMIENTO

Las fisuras labio palatinas son malformaciones complejas que involucran diversas estructuras anatomo-funcionales y que requieren ser tratadas por varios especialistas, en distintas etapas del desarrollo, mediante el empleo de múltiples técnicas. Por ello, el tratamiento del paciente fisurado se define como integral y multidisciplinario.⁽¹²⁾

Las distintas prácticas terapéuticas que se incluyen en el tratamiento del paciente fisurado son: procedimientos ortopédicos, cirugía primaria (queilorrafia o reparación del cierre labial y palatoplastia o reparación del cierre palatino), cirugía de la insuficiencia velofaríngea, alveoloplastia, cirugía ortognática y reparación de las secuelas faciales.

1) Procedimientos ortopédicos.

La ortopedia prequirúrgica tiene como finalidad la colocación de los segmentos maxilares óseos en su posición fisiológica, lo cual facilita el posterior cierre palatino. Se basa en la aplicación de cintas externas sobre el defecto y el empleo de prótesis intraorales.⁽¹²⁾ Existen varias técnicas siendo la de Latham y el moldeado nasoalveolar de Barry Grayson las más extendidas. (Figura 10, Figura 11 y Figura 12)⁽³⁰⁾



Figura 10. Aparato de Latham para fisura palatina unilateral

Figura 11. Aparato de Latham para fisura palatina bilateral.

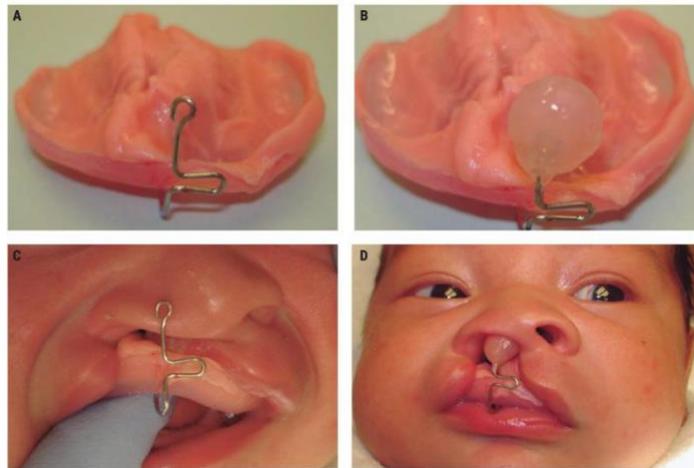


Figura 12. Placa de moldeado nasolabial unilateral.

2) Reparación del labio fisurado o queilorrafia

Las técnicas de queilorrafia actuales, asociadas a la cirugía nasal correctiva, permiten la reconstrucción anatómica y funcional del labio mediante el cuidadoso cierre de sus estructuras superficiales (piel y mucosa) y musculares, minimizando las cicatrices.^(12,30)

Los objetivos de esta cirugía reconstructiva son: unificación simétrica de segmentos labiales, restablecimiento de la función del músculo orbicular de la boca mediante su sutura y horizontalización, corrección de la asimetría nasal y conformación de un suelo nasal nuevo.⁽³⁰⁾ Funcionalmente, se persigue una adecuada oclusión labial, así como una correcta ventilación nasal, evitando las complicaciones derivadas de la respiración bucal.⁽³¹⁾

Existen discrepancias sobre el momento adecuado para la realización de la intervención quirúrgica, sin embargo, la regla de los “10” está ampliamente extendida en la práctica clínica. Esta hace referencia a que el paciente debe pesar al menos 10 libras (4,5 kg), presentar 10g/dl de hemoglobina y tener al menos, 10 semanas de vida, a estos criterios

se añade la necesidad de no padecer infecciones. Universalmente es aceptado que la cirugía se lleve a cabo entre los tres y los seis meses de vida.⁽³⁰⁾

Las técnicas de reconstrucción del labio fisurado unilateral son varias, destacando la de Tennison-Randal, la de Asensio unilateral y la de Millard; siendo esta última la más empleada.^(30,31) Todas ellas requieren que se realice una liberación tisular adecuada que permita la disposición tridimensional de las estructuras, seguida de un cierre sin tensión.⁽³⁰⁾ La ventaja presentada por la técnica de Millard es la producción de una leve cicatriz que pasa inadvertida por su localización: la sutura vertical se ubica en uno de los relieves del arco de cupido (philtrum) y la horizontal se oculta en la base nasal.⁽³²⁾ (Figura 13)⁽³¹⁾

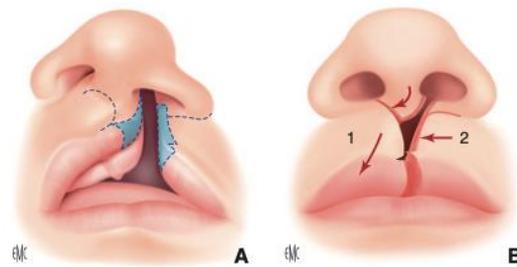


Figura 13. Técnica de Millard

La reparación de la hendidura bilateral consiste en una plastia de philtrum doble y en la creación del surco subnasal. Existen múltiples técnicas y todas ellas comparten principios con las hendiduras unilaterales. (Figura 14)⁽³¹⁾

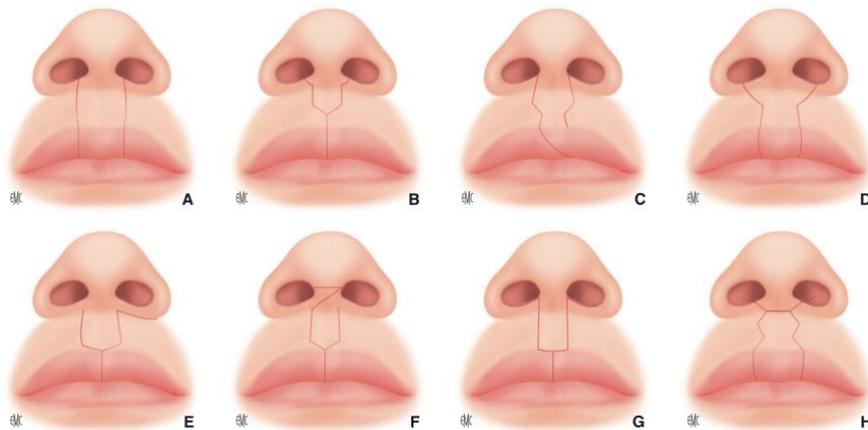


Figura 14. Técnicas de reparación de las fisuras bilaterales

3) Reparación del paladar fisurado o palatoplastia.

La finalidad de la palatoplastia incluye el cierre de la fisura presente en el paladar duro y la reorientación de las fibras de los músculos que constituyen el paladar blando, corrigiendo la disfunción velofaríngea que impide el correcto desarrollo del habla y una adecuada alimentación.^(12,30)

La edad recomendada para la reparación palatina varía entre los nueve y los doce meses de edad, coincidiendo con el inicio del balbuceo. De este modo se consigue favorecer el desarrollo correcto del lenguaje a la vez que se evita la sobreinfección de las otitis medias, derivadas del ineficaz funcionamiento de la trompa de Eustaquio.^(12,30)

Existen diversas técnicas reconstructivas siendo la palatoplastia en dos colgajos (Bardach o Wardill-Kilner) la más utilizada.⁽³⁰⁾ Este método quirúrgico constituye una modificación de la técnica de Von Langenbeck, y se basa en la realización de una incisión bilateral retroalveolar a lo largo de ambos bordes de la hendidura, produciendo dos colgajos mucoperiosticos que serán suturados en la línea media, tras disecar el músculo elevador del velo del paladar y tras realizar una veloplastia intravelar.^(30,31) La palatoplastia en dos colgajos permite el cierre de la fisura sin tensión, manteniendo una buena irrigación y consiguiendo alargamiento palatino. (Figura 15)⁽³⁰⁾

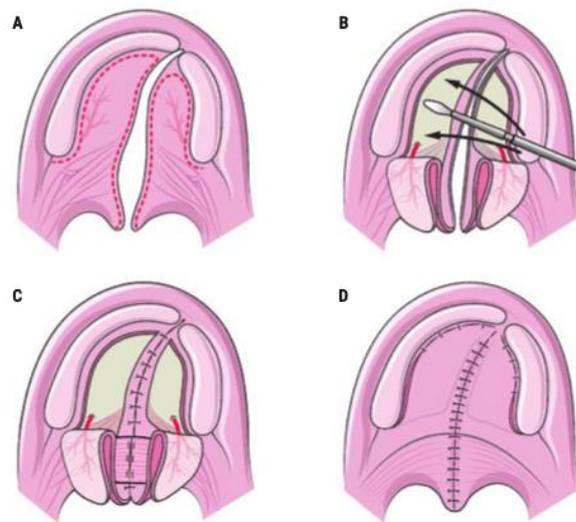


Figura 15. Palatoplastia en dos colgajos (Bardach)

Existen diversas alternativas a la palatoplastia en dos colgajos o técnica de Bardach, en general, menos empleadas:

- Palatoplastia de Wardill-Kilner: Se basa en la creación de dos colgajos de avance en forma de “V-Y” que generan la exposición de dos áreas de hueso membranoso que reepitelizan completamente en dos o tres semanas. (Figura 16)⁽³⁰⁾
- Palatoplastia de Von Langenbeck: Técnica empleada para la corrección de las hendiduras palatinas incompletas. Se fundamenta en el acercamiento de los bordes de la fisura mediante la disección de las fibras del músculo elevador del velo y su posterior cierre en línea media, añadiendo dos incisuras laterales para reducir la tensión del músculo. (Figura 17)⁽³⁰⁾

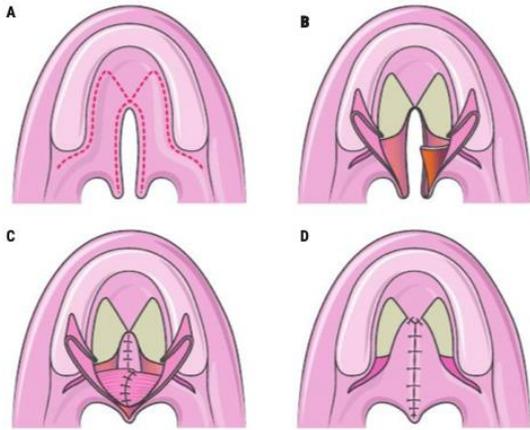


Figura 16. Palatoplastia de Wardill-Kilner.

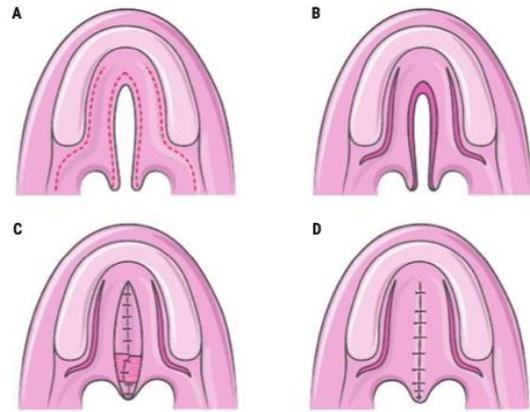


Figura 17. Palatoplastia de Von Langenbeck

- Colgajo de vómer: Se trata de una técnica complementaria a la palatoplastia, empleada en paladares fisurados bilaterales o en aquellos donde la afectación es muy amplia. Como su nombre indica, se utiliza un colgajo de vómer para facilitar el cierre nasal liberando a la sutura de tensiones.(Figura 18)⁽³⁰⁾
- Doble plastia en Z inversa de Furlow: Se basa en la realización de una doble plastia en Z de oposición en los extremos nasal y bucal del paladar blando. Estos colgajos se reorientarán de forma transversa en el área posterior del paladar y serán suturados reparando el defecto posterior. Al igual que en la palatoplastia de Von Langenbeck, se efectuarán dos incisiones laterales de descarga.^(30,31) (Figura 19)⁽³⁰⁾

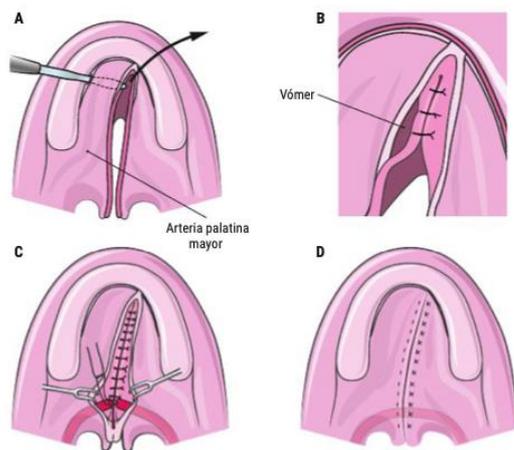


Figura 18. Colgajo de vómer.

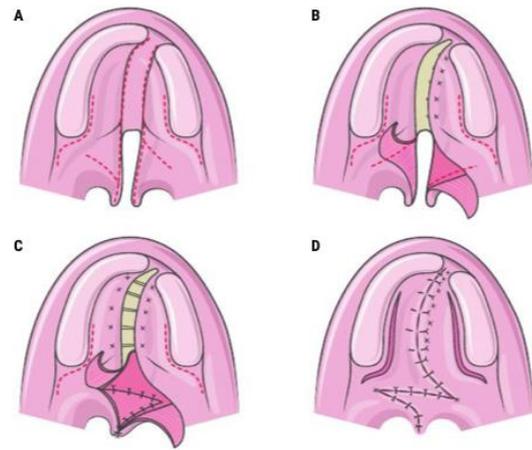


Figura 19. Doble plastia en Z inversa de Furlow.

4) Insuficiencia velofaríngea.

Se define como la incapacidad de cierre del esfínter velofaríngeo (formado por faringe y paladar blando), que dificulta el correcto desarrollo del habla.⁽³⁰⁾

La primera opción terapéutica es la logopedia, pudiéndose completar con la cirugía si los resultados no son satisfactorios. Actualmente, existen cuatro técnicas quirúrgicas: colgajo faríngeo, faringoplastia del esfínter, alargamiento del paladar blando/re-intervención del velo del paladar y aumento de la pared faríngea posterior. La elección de una en concreto depende de los hallazgos de la video-naso-endoscopia, la amplitud del espacio velofaríngeo, la longitud del paladar blando y la capacidad de movimiento de faringe y paladar. La alternativa a la cirugía son dispositivos protésicos.^(12,30)

5) Alveoloplastia.

Procedimiento mediante el cual se corrige la fisura palatina residual que no se consigue cerrar en la cirugía primaria, a través del empleo de un injerto óseo.^(12,16,30) Este tejido se obtiene principalmente de la cresta ilíaca o de la meseta tibial y suele ser incorporado al paladar óseo entre los siete y los once años.^(12,16) La técnica más extendida fue descrita por Boyne y Sands y se conoce como alveoloplastia en la época de dentición mixta, aunque existen otras posibilidades quirúrgicas. Esta técnica permite el restablecimiento de la salud de los tejidos periodontales y favorece la adquisición de una adecuada oclusión dentaria. (Figura 20)⁽³⁰⁾

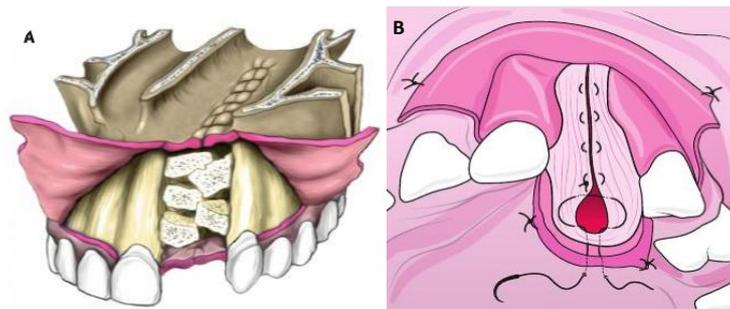


Figura 20. A) Colocación de piezas de hueso cortical en el suelo nasal y vestíbulo de la fisura alveolar. B) Cierre del suelo nasal.

6) Cirugía ortognática.

Los pacientes afectados de fisura labio palatina desarrollan hipoplasia maxilar debido a su propia malformación, así como a la iatrogenia de la cirugía primaria a la que se les somete, y a los posibles hábitos orofaciales adquiridos de forma errónea.^(12,30)

La cirugía está indicada para la corrección de la maloclusión del paciente fisurado que presente hipoplasia maxilar leve-moderada una vez completado el crecimiento facial, y en aquellos casos donde exista discrepancia maxilar anteroposterior grave (siendo preferible el uso de la técnica de distracción).⁽³⁰⁾

Las principales técnicas son la osteotomía de Le Fort I y la de Le Fort II. Son dos técnicas complejas debido a la limitación en el movimiento óseo derivado de las cicatrices en

paladar y rostro producidas en cirugías previas. Consisten en la realización de osteotomía con avance maxilar, la disposición de los segmentos maxilares en una férula y la fijación con miniplacas.^(12,30) (Figura 21)⁽³⁰⁾

Como alternativa a la cirugía existe la técnica de distracción maxilar mediante distractores externos o internos, que permiten una estabilización maxilar adecuada.⁽³⁰⁾

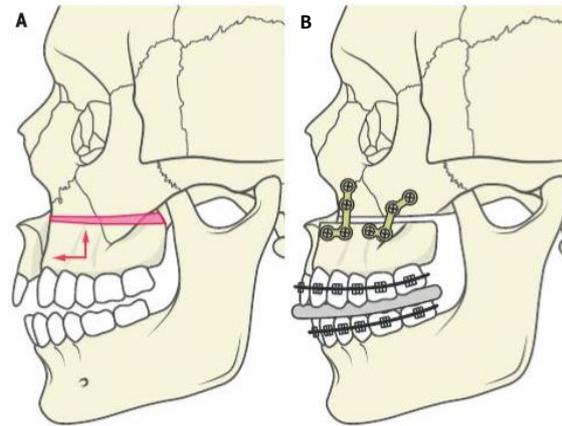


Figura 21. Osteotomía de Le Fort I. Avance maxilar que cierra el defecto alveolar no intervenido. **A)** Osteotomía antes del avance. **B)** Fijación con miniplacas tras el avance.

7) Tratamiento de secuelas

Los pacientes intervenidos de fisuras labio palatinas desarrollan secuelas con frecuencia debido a la influencia negativa que ejercen la iatrogenia quirúrgica y el crecimiento facial tras la intervención, sobre el desarrollo armónico facial. Las secuelas pueden afectar al labio, la nariz o el maxilar superior. Dada su diversidad, son múltiples los métodos empleados en su corrección: rinoplastias para solucionar las secuelas nasales, el colgajo de Abbé para la reconstrucción de deformidades graves derivadas de la fisura labial bilateral, etc.⁽³⁰⁾

5. DISCUSIÓN

Diversos artículos revisados coinciden en que las fisuras labio palatinas constituyen las malformaciones orofaciales más frecuentes en la población. Asimismo, resaltan la implicación del sexo y del origen geográfico en su desarrollo.^(2,3,6,7,18,16,19,20,22,24,26,31) Sin embargo, algunas publicaciones destacan que la frecuencia concreta de estas anomalías no está disponible, debido a la falta de datos procedentes de determinadas regiones del mundo y a la restricción en la compatibilidad de la información entre las distintas áreas de estudio (diferencias en el muestreo, en el método de verificación de las anomalías, en los criterios de inclusión...)^(2,7) Estos artículos también exponen el papel determinante de los métodos diagnósticos disponibles para la evaluación de la presencia de las fisuras, ya que la menor disponibilidad de algunas de las técnicas puede conducir a la infravaloración de su frecuencia de aparición, principalmente en el caso del paladar hendido.^(2,7)

La complejidad propia de la palatogénesis queda plasmada en toda la literatura estudiada. Múltiples artículos describen con precisión los componentes que integrarán el paladar y las diferentes fusiones que se producen entre ellos.^(4,5,7,8,9,27) Tres citas bibliográficas de las revisadas detallan los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y apoptosis celular que sufren los epitelios y el mesénquima de los pilares palatinos y del paladar primario, y que son necesarios para la unificación de estas estructuras.^(4,5,7) Sin embargo, no se han encontrado estudios que definan con precisión las causas del cambio en la orientación sufrido por las crestas palatinas secundarias. Los libros de referencia y uno de los artículos son las únicas fuentes que recogen algunas propuestas para explicar dicha modificación, por lo que el estudio en profundidad de alguna de ellas es de gran relevancia para comprender la fisiopatología de estas malformaciones.^(1,2,7)

La etiología constituye el tema más controvertido de esta revisión bibliográfica. Diversas teorías intentan explicar el origen de las fisuras labio palatinas sin evidencias suficientes. Los múltiples artículos revisados proponen un modelo de herencia multifactorial donde se ven implicados tanto factores genéticos como ambientales.^(1,2,3,7,8,9)

Aunque existe consenso en el patrón de herencia propuesto, los estudios llegan a conclusiones opuestas respecto a la influencia de los factores externos. En este grupo se incluyen: la deficiencia de nutrientes (ácido fólico, zinc...), el consumo de tóxicos (alcohol y tabaco), la ingesta de fármacos durante el embarazo, la obesidad, entre otros. Un artículo concluye que los diversos factores de confusión, la insuficiencia de datos, los pequeños tamaños muestrales de los estudios y la errónea medición de la exposición conducen a la subestimación o a la sobreestimación de la asociación entre el desarrollo de las fisuras palatinas y los factores ambientales, y por ello, propone la mejora en la elaboración de próximos estudios.⁷

Por otra parte, a pesar de los avances en el mundo de la genética gracias a los estudios GWAS; la literatura consultada señala la necesidad de realización de un análisis profundo

sobre los factores genéticos implicados en el desarrollo de las fisuras labio palatinas aisladas, incidiendo en el estudio de los mecanismos epigenéticos y de los elementos cisreguladores.^(1,3,7,9)

Los distintos artículos revisados describen a la clasificación como un motivo de confusión en el abordaje de esta patología en la práctica clínica. Coinciden en la necesidad de crear una clasificación simple, coherente y práctica que sea aceptada universalmente.⁽¹¹⁻¹³⁾ Por lo tanto, a pesar de la aceptación de la clasificación de Kernahan y Stark y su representación gráfica de la fisura en “Y”; resulta imprescindible la valoración de las nuevas propuestas y el desarrollo de un método clasificador más preciso y sencillo, que permita una adecuada descripción de las estructuras afectadas y facilite el abordaje terapéutico.

Las múltiples publicaciones consultadas respecto al diagnóstico prenatal coinciden en la ineficacia diagnóstica del método ecográfico debido, principalmente, a las posiciones desfavorables y los movimientos del bebé. Esta se ve agravada en el caso del paladar hendido aislado por la sombra acústica que genera el esqueleto óseo facial.^(8,15-19) En varios de estos artículos, se expone el incremento de precisión adquirido con el empleo de la vía transvaginal y de la resonancia magnética de secuencias ultrarrápidas, siendo estas técnicas valoradas como métodos diagnósticos complementarios ante la sospecha de fisuras labio palatinas.^(15,17,18) Asimismo, el futuro desarrollo de las técnicas endoscópicas intraútero, que permitirán la reparación de estos defectos de forma prenatal, plantean la necesidad de universalización y evolución de las técnicas anteriormente nombradas, para conseguir una caracterización correcta de la fisura antes de la cirugía.⁽¹⁵⁾

La bibliografía revisada para la elaboración de esta revisión sistemática coincide en la alta morbilidad que asocian las fisuras labio palatinas y en el requerimiento de un tratamiento multidisciplinar e integral que cubra las diversas necesidades del paciente. Así, la variedad de problemas clínicos asociados a esta patología (dificultades para la succión, la deglución, la fonación, la masticación y la audición, así como alteraciones en la esfera psicosocial) justifican el desarrollo de equipos terapéuticos compuestos por profesionales diversos (logopedas, enfermeras, psicólogos, cirujanos, entre otros).^(10,12,22,23,25-27)

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta revisión bibliográfica se recogen en los siguientes puntos:

1. Las fisuras labio palatinas son las malformaciones craneofaciales más frecuentes en la población mundial. Su prevalencia varía en función del sexo y del área geográfica, si bien sus tasas no son registradas correctamente en todos los países.
2. Su origen se encuentra en la alteración de la fusión de los componentes que integran el labio superior y el paladar en el periodo embrionario. Se han descrito como resultado de alteraciones en los procesos de migración, diferenciación y apoptosis celular que sufren los tejidos epiteliales y mesenquimales de dichas estructuras.
3. Su etiología es definida como multifactorial debido a la combinación de factores ambientales y genéticos que influyen en su desarrollo. Los datos referidos a los factores externos deben ser reevaluados debido a que conducen a conclusiones opuestas. El estudio genético necesita de una investigación más profunda para la correcta valoración de los genes implicados, los elementos cisreguladores y los cambios epigenéticos.
4. La clasificación de Kernahan y Stark y su representación gráfica de la fisura en “Y” constituye el método clasificador más extendido en la práctica clínica, a pesar de sus defectos. El abordaje multidisciplinar de las fisuras labio palatinas hace necesaria la creación de una clasificación simple, coherente y práctica.
5. El diagnóstico prenatal de las fisuras labio palatinas se realiza a las veinte semanas de gestación mediante ecografía transabdominal. Esta debe complementarse con un estudio de resonancia magnética fetal en caso de sospecha.
6. Las hendiduras labio palatinas asocian una elevada morbilidad y deben ser consideradas patologías crónicas debido a las consecuencias clínicas que generan.
7. Es necesario un abordaje multidisciplinar e integral a través de un equipo formado por profesionales diversos (logopedas, psicólogos, cirujanos, nutricionistas, entre otros), que permita cubrir las múltiples necesidades del paciente.
8. La cirugía es el tratamiento central de esta patología. El abordaje quirúrgico se divide en: queilorrafia, practicada entre los tres y los seis meses de edad; palatoplastia, entre los nueve y los doce meses de edad; y alveoloplastia, realizada entre los siete y los once años. Estas intervenciones son combinadas en muchas ocasiones con otros procedimientos como la cirugía ortognática y el tratamiento de la insuficiencia velofaríngea. También puede ser necesario asociar tratamiento de las secuelas quirúrgicas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tirado Amador LR, Madera Anaya MV, González Martínez FD. Interacciones genéticas y epigenéticas relacionadas con fisuras de labio y paladar no sindrómicas. *Av. Odontoestomatol* 2016; 32 (1): 21-34.
2. Díaz Casado GH, Díaz Grávalos GJ. Defectos de cierre orofaciales: paladar hendido y labio leporino. Una revisión bibliográfica. *Semergen*. julio de 2013;39(5):267-71.
3. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences. Vol. 12, *Nature Reviews Genetics*. 2011. p. 167-78.
4. Sperber GH. *Craniofacial development*. B.C. Decker. London; 2001.
5. Moore K. L., Persaud T.V.N. *TMG. Embriología clínica*. 10ª ed. Elsevier. Barcelona; 2016.
6. Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol*. 26 de septiembre de 2017;7(3):93-100.
7. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009. 374(9703):1773-85
8. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs*. 2000;15(4):242-9.
9. Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *Eur J Med Genet*. 2014;57(8):381-93.
10. Picazo JP, Fernanda M, Gallegos R. Labio y paladar hendido. *Conceptos actuales* Vol. 17, *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2019; 17(4):372-379
11. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of cleft lip/palate: Then and now. En: *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. American Cleft Palate Craniofacial Association; 2017. p. 175-88.
12. Gonzalez Landa G, Carmen M, Fernández P. *Guía de la fisuras labiopalatinas. Una patología crónica*. 2011
13. Rossell-Perry P. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa outreach surgical center Lima, Perú. Vol. 23, *Acta Med Per*. 2006.
14. Rodrigues R, Fernandes MH, Monteiro AB, Furfuro R, Sequeira T, Silva CC, et al. SPINA classification of cleft lip and palate: A suggestion for a complement. *Arch Pediatr*. 1 de octubre de 2018;25(7):439-41.
15. Zugazaga Cortazar A, Martín Martínez C. Utilidad de la resonancia magnética en el estudio prenatal de las malformaciones de la cara y el cuello. *Radiologia*. septiembre de 2012;54(5):387-400.
16. Goodacre T, Swan MC. Cleft lip and palate: current management. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2008;18(6):283-92
17. Mailáth-Pokorny M, Worda C, Krampl-Bettelheim E, Watzinger F, Brugger PC, Prayer D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? *Ultrasound Obstet Gynecol*. octubre de 2010;36(4):445-51.

18. Shaikh D, Mercer NS, Sohan K, Kyle P, Soothill P. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Perinatology*. 2003;5(6):280-6.
19. Sommerlad M, Patel N, Vijayalakshmi B, Morris P, Hall P, Ahmad T, et al. Detection of lip, alveolar ridge and hard palate abnormalities using two-dimensional ultrasound enhanced with the three-dimensional reverse-face view. *Ultrasound Obstet Gynecol*. noviembre de 2010;36(5):596-600.
20. James JN, Schlieder DW. Prenatal Counseling, Ultrasound Diagnosis, and the Role of Maternal-Fetal Medicine of the Cleft Lip and Palate Patient. Vol. 28, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 145-51.
21. Stanley W, Villagrán D, Cardemil F. Ultrasonografía 3D en la evaluación del labio leporino, serie clínica. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2009; 74(5): 311-314.
22. Wang G, Shan R, Zhao L, Zhu X, Zhang X. Fetal cleft lip with and without cleft palate: Comparison between MR imaging and US for prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*. septiembre de 2011;79(3):437-42.
23. Fernández Sánchez J., Magán Moya A. El paradigma estético y funcional del paciente con fisura labiopalatina. *Ortod. Esp*. 2010;50(2):382-97.
24. Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T. Epidemiological Analysis of Cleft Lip and/or Palate by Cleft Pattern. *J Maxillofac Oral Surg*. 1 de diciembre de 2010;9(4):389-95.
25. Jangra B. Management of feeding Problem in a Patient with Cleft Lip/Palate. *Int J Clin Pediatr Dent*. junio de 2016;9(2):143-5.
26. Madhoun LL, Crerand CE, O'Brien M, Baylis AL. Feeding and Growth in Infants With Cleft Lip and/or Palate: Relationships With Maternal Distress. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 1 de abril de 2021;58(4):470-8.
27. Zarate YA, Martin LJ, Hopkin RJ, Bender PL, Zhang X, Saal HM. Evaluation of growth in patients with isolated cleft lip and/or cleft palate. *Pediatrics*. marzo de 2010;125(3).
28. Mosahebi A, Kangesu L. Cleft lip and palate. *Surg*. 2006;24(1):33-7
29. Faraldo García A, San Román Rodríguez E. Actualización en Otorrinolaringología Pediátrica. 1ª ed. Sociedad Gallega de Otorrinolaringología. 2017.
30. López-Cerdún J.L. Cirugía Oral y Maxilofacial. Atlas de Procedimientos y Técnicas Quirúrgicas. 1ª ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid; 2019.
31. Teissier N, Bennaceur S, Van Den Abbeele T. Tratamiento primario del labio leporino y del paladar hendido. *EMC - Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofac*. abril de 2016;17(1):1-14.
32. Talmant J-CJ-C, Talmant J-CJ-C, Rousteau G, Lumineau J-P. Hendiduras labiales y palatinas. Tratamiento primario. *EMC - Cirugía Plástica Reparadora y Estética*. junio de 2019;27(1):1-24.