

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Análisis tomográfico del complejo nasomaxilar en el Pachón Navarro con fisura palatina congénita no tratada y tratada con palatoplastia convencional o con la técnica experimental de inyección/adhesión

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel José Chamorro Sancho

DIRECTORAS

Elena Martínez Sanz
Irene Paradas Lara

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS TOMOGRÁFICO DEL COMPLEJO NASOMAXILAR EN EL
PACHÓN NAVARRO CON FISURA PALATINA CONGÉNITA NO
TRATADA Y TRATADA CON PALATOPLASTIA CONVENCIONAL O
CON LA TÉCNICA EXPERIMENTAL DE INYECCIÓN/ADHESIÓN**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Manuel José Chamorro Sancho

DIRECTORAS

Elena Martínez Sanz

Irene Paradas Lara

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA



**ANÁLISIS TOMOGRÁFICO DEL COMPLEJO NASOMAXILAR EN EL
PACHÓN NAVARRO CON FISURA PALATINA CONGÉNITA NO
TRATADA Y TRATADA CON PALATOPLASTIA CONVENCIONAL O
CON LA TÉCNICA EXPERIMENTAL DE INYECCIÓN/ADHESIÓN**

TESIS DOCTORAL

MANUEL JOSÉ CHAMORRO SANCHO

DIRECTORAS:

PROF^a. DRA. ELENA MARTÍNEZ SANZ

PROF^a. DRA. IRENE PARADAS LARA

Madrid, 2021

A mi padre, a mi madre.

A Santa Gema Galgani.

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras: la Profa. Dra. Elena Martínez Sanz por su constante ayuda y dirección, siempre amable y dispuesta; y a la Profa. Dra. Irene paradas Lara por su estímulo y dirección, su dedicación y sus enseñanzas, indispensables para realizar este trabajo. También, y muy especialmente, a la Profa. Dra. Concepción Martínez Álvarez, impulsora de esta investigación, por su ánimo y por la excelencia en su trabajo puesto a mi disposición al permitirme realizar esta tesis.

A todos los que, durante estos años, han formado parte del equipo de investigación UCM sobre desarrollo del paladar y fisura palatina, por ser la base sobre la que se desarrolla este trabajo.

Al Departamento de Anatomía y Embriología, al que pertenecen las directoras de esta Tesis Doctoral.

A las doctoras Beatriz González Meli y Beatriz Berenguer, por aportar su experiencia a las cirugías de paladar.

A Pablo González y a la Dra. Cruz Rodríguez-Bobada, de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimentales del Hospital Clínico San Carlos, por facilitar los medios y conocimientos necesarios para el mantenimiento y bienestar de los perros de este estudio.

A Yamila López Gordillo, por su entrega incondicional.

Al Dr. Carlos Gutiérrez Ortega, por su trabajo y orientación.

A la Profa. Dra. Estela Maldonado Bautista y a la Profa. Dra. Inmaculada Casado Gómez, por su labor diaria.

A todos los antiguos miembros de la Policlínica del Centro Militar de Veterinaria: Dr. Pablo Arias Sanz, Pascual de Vega Terán, Dra. Cristina Sánchez Alonso y Jesús Trigos García, por su profesionalidad, sus conocimientos veterinarios y su trabajo; y a su antiguo director Dr. Ángel Antonio Aguilera Martínez, por poner el Centro y sus medios a disposición de este trabajo. Y a los actuales miembros: Aurora Jiménez Cebrián, Antonio del Pozo Carabias, Natalia Campos Bandrés, Francisco Javier Limón Limón y Blanca Velasco de Blas; y actual director Dr. Luis Ángel López Tomás, por permitirme disponer del tiempo necesario.

A Carlos y Manuel Contera, por proporcionarnos los ejemplares iniciales de perro Pachón Navarro portadores de fisura palatina de este estudio.

A los socios de AFILAPA, que ofrecieron su desinteresada ayuda y asistencia.

Al Proyecto del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación) PS09/01762, al Proyecto 09-012 de Osteology Foundation y a la ayuda del Banco Santander/UCM al grupo consolidado 920202 en las convocatorias 2008 y 2010.

Un agradecimiento muy especial al amor de mi vida, mi mujer, Marta, por su ánimo y comprensión y a mis hijos Manuel, Carlos, Pablo y Jorge, por ser los motores de mi esfuerzo.

MUCHAS GRACIAS A TODOS.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	6
SUMMARY	12
INTRODUCCIÓN	18
Desarrollo pre- y postnatal del paladar y del complejo nasomaxilar en el ser humano	18
Embriología craneofacial	18
Crecimiento y desarrollo postnatal	24
Desarrollo pre- y postnatal del paladar y del complejo nasomaxilar en el perro.....	27
Principales diferencias de la anatomía craneofacial del perro	31
Crecimiento craneomaxilar en el modelo canino.....	32
Las fisuras labiopalatinas	33
Definición.....	34
Epidemiología.....	34
Etiología	35
Clasificación	38
Las fisuras labiopalatinas en la especie canina (<i>Canis lupus familiaris</i>).....	40
El modelo experimental de perro Pachón Navarro	42
Reconocimiento oficial de la raza Pachón Navarro.....	43
Principales características de perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita.....	44
Tratamiento de la fisura palatina	46
Palatoplastia convencional en el perro Pachón Navarro.....	48
Tratamiento con la técnica de Inyección/Adhesión en el perro Pachón Navarro	49
JUSTIFICACIÓN	54
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	58
MATERIAL Y MÉTODOS.....	62
Animales del estudio	62
Selección de la muestra y plan de trabajo.....	63
Mantenimiento de los animales	65
Anestesia general inhalatoria	66
Exploraciones tomográficas	68
Protocolo de exploración.....	69

Tratamiento de las imágenes tomográficas	71
Análisis y medición de las imágenes tomográficas	72
Medidas transversales.....	73
Medidas longitudinales.....	80
Análisis estadístico de los datos.....	85
Limitaciones del estudio	85
RESULTADOS	88
Análisis del crecimiento, posición y morfología de los huesos del paladar.....	88
Anchura del paladar óseo.....	88
Anchura de los hemipaladares óseos	90
Diferencia de inclinación de las apófisis alveolares	93
Inclinación de los hemipaladares óseos.....	94
Longitud del paladar óseo	96
Anchura de la hendidura ósea.....	97
Longitud de la hendidura ósea	98
Anchura de los defectos óseos laterales.....	98
Longitud de los defectos óseos laterales	100
Anchura de las superposiciones de hemipaladares óseos	101
Longitud de las superposiciones de hemipaladares óseos	102
Análisis del crecimiento, posición y morfología de las estructuras nasales.....	103
Altura del vómer	103
Altura de la cavidad nasal	105
Anchura de la cavidad nasal	107
Longitud de la cavidad nasal.....	109
Comparación resumida de los efectos de los dos tratamientos quirúrgicos empleados respecto al grupo de paladar normal y al de paladar hendido no tratado	110
DISCUSIÓN	114
Alteraciones óseas del complejo nasomaxilar en el perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita	115
Consecuencias óseas, analizadas mediante tomografía computarizada, del tratamiento quirúrgico de la fisura palatina	118
Ventajas de la técnica de Inyección/Adhesión, como cirugía de mínima invasión para el tratamiento de la fisura palatina, sobre la morfología y el crecimiento óseo del complejo nasomaxilar	123
CONCLUSIONES	128
BIBLIOGRAFÍA	132

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- ADH Adhesión
- ASA Sociedad Americana de Anestesiólogos (del inglés, *American Society of Anesthesiologists*)
- BON Boletín Oficial de Navarra
- CEM Costura epitelial medial
- cols. Colaboradores
- D Derecha
- DE Desviación estándar
- Ed. Editorial
- EE.UU. Estados Unidos de Norteamérica
- Fig. Figura
- FOXE1 Factor de transcripción *Forkhead* específico de la tiroides
- GWAS Estudio de Asociación del Genoma Completo (del inglés, *Genome-Wide Association Study*)
- I Izquierda
- I/A Inyección/Adhesión
- IC Índice de confianza
- INY Inyección
- IRF6 Factor regulador del interferón 6 (del inglés, *Interferon regulatory factor 6*)
- kg Kilogramo
- kV Kilovoltio
- LAHS Labio, Alveolo, Paladar duro, Paladar blando (del inglés, *Lip Alveolus, Hard palate, Soft palate*)
- LH Hormona luteinizante
- mA Miliamperio
- mg Miligramo
- ml Mililitro
- MSX1 *Msh Homeobox 1*
- mm Milímetro
- OMIM Herencia Mendeliana en el Hombre *Online* (del inglés, *Online Mendelian Inheritance in Man*)
- P/A Posterior/Anterior
- PAL Palatoplastia convencional
- pfn Proceso fronto nasal

- pm Proceso mandibular
- pmx Proceso maxilar
- pn Placoda nasal
- pnl Proceso nasal lateral
- pnm Proceso nasal medial
- pp Proceso palatino
- PVRL1 *Poliovirus Receptor Related-1*
- Ref. Referencia
- r.n.v. Recién nacidos vivos
- R.R.C. Registro de Razas Caninas
- S.A. Sociedad anónima
- saf Segundo arco faríngeo
- S.L. Sociedad limitada
- tn Tabique nasal
- rhBMP-2 Proteína morfogenética de hueso recombinante humana de tipo 2
(del inglés, *recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2*)
- TC Tomografía computarizada
- UCM Universidad Complutense de Madrid
- 1p Paladar primario
- 2p Paladar secundario

RESUMEN

RESUMEN

“ANÁLISIS TOMOGRÁFICO DEL COMPLEJO NASOMAXILAR EN EL PACHÓN NAVARRO CON FISURA PALATINA CONGÉNITA NO TRATADA Y TRATADA CON PALATOPLASTIA CONVENCIONAL O CON LA TÉCNICA EXPERIMENTAL DE INYECCIÓN/ADHESIÓN”

Antecedentes y objetivos

Las fisuras labiopalatinas son malformaciones congénitas cuya etiología aún no se conoce con exactitud. Su aparición supone un fracaso en el desarrollo embriológico del labio y/o el paladar durante las primeras semanas del desarrollo, estimándose su incidencia global –en el ser humano– en uno de cada 700 nacimientos, aproximadamente. Los pacientes que presentan este tipo de defectos son operados quirúrgicamente, normalmente en los primeros meses de vida, a fin de corregir la anatomía y reparar la función de las estructuras implicadas. A medida que van creciendo, con frecuencia estos pacientes también precisan otro tipo de cirugías secundarias, así como tratamientos adicionales de logopedia y ortodoncia, con el objetivo de lograr el mejor resultado posible, estética y funcionalmente. De hecho, es conocido que el crecimiento maxilofacial de los fisurados se encuentra alterado, existiendo aún mucha controversia en cuanto a si esto es consecuencia de la propia malformación, del momento en que se realiza la primera intervención quirúrgica, de la técnica empleada para llevarla a cabo, o de las correcciones ortodóncicas o quirúrgicas posteriores.

Hace unos años, nuestro grupo de investigación demostró que el perro Pachón Navarro es un excelente modelo animal para lograr avances en el conocimiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes fisurados, ya que estos perros pueden presentar fisuras labiopalatinas espontáneas y, con un manejo adecuado, es posible que alcancen la edad adulta sin ser operados, utilizando dispositivos que les permiten alimentarse normalmente como cualquier otro perro. Gracias a la puesta a punto del modelo y de las técnicas necesarias para lograr su desarrollo hasta la edad adulta, ensayamos una nueva técnica experimental, mínimamente invasiva, como alternativa a la palatoplastia convencional. Así, pudimos compararlas y examinar sus efectos, tanto entre sí como respecto a otros perros de paladar normal o fisurados sin tratar.

Continuando aquellos trabajos previos, esta Tesis Doctoral supone un paso más en los progresos del equipo, dado que aquí el objetivo ha sido estudiar la evolución del

crecimiento del complejo nasomaxilar que presenta el perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita no tratada y tratada con palatoplastia convencional o con nuestra técnica experimental de Inyección/Adhesión (I/A), analizando las diferencias entre los tres grupos, más un cuarto grupo de perros no fisurados.

Metodología

Para llevar a cabo este trabajo, realizamos tomografías computarizadas (TCs) a un total de 20 perros de la raza Pachón Navarro en tres momentos distintos de su desarrollo postnatal –a las 5, 20 y 41 semanas de vida–. Estos perros se dividieron en cuatro grupos: I) perros de paladar normal, $n=5$; II) perros con fisura palatina congénita sin tratar hasta el final del estudio, $n=4$; III) perros con fisura palatina congénita tratados en la semana 10 mediante palatoplastia convencional, $n=6$; y IV) perros con fisura palatina congénita tratados con la técnica de I/A, realizada en dos fases –en las semanas 6 y 10 de vida–, $n=5$. En cada una de las TCs se llevaron a cabo distintas mediciones (longitudinales y transversales a diferentes niveles: incisivo, canino, premolar y molar) que, posteriormente, se analizaron estadísticamente.

Resultados, discusión y conclusiones

El análisis estadístico de las mediciones reveló, en cuanto a las medidas transversales, un paladar óseo más estrecho y una rotación hacia labial de las apófisis alveolares a nivel premolar, únicamente en los animales tratados –con ambas técnicas– frente a los controles de paladar normal. Sólo el grupo tratado con palatoplastia convencional evidenció una bóveda palatina significativamente más alta respecto al grupo no fisurado a nivel medio. En los tres grupos fisurados se observó hipoplasia del vómer desde el comienzo del estudio, probablemente debido a la falta de estimulación para su crecimiento vertical, al no encontrarse unido a los huesos del paladar, sin conllevar diferencias significativas en la altura de la cavidad nasal. En lo relativo a las medidas longitudinales, no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos, ni en el paladar óseo, ni en la cavidad nasal, ni en la hendidura ósea.

Las mediciones obtenidas en el grupo fisurado sin tratamiento y el grupo no fisurado son comparables, tanto en la anchura del paladar óseo como en las dimensiones de la cavidad nasal, por lo que no parece probable que la fisura palatina, por sí sola, haya afectado negativamente de un modo determinante al crecimiento transversal de ambas estructuras, ni tampoco al crecimiento longitudinal nasal. Los individuos no operados

mostraron menor cantidad de hueso total en el paladar, déficit posiblemente responsable de la separación de los hemipaladares en la línea media, pues no se apreció inclinación en ellos que justificara la hendidura. En los individuos operados, se observó hipoplasia maxilar transversal. El tratamiento quirúrgico podría ser responsable de esta alteración, posiblemente debido a la denudación mucoperióstica y a las tensiones cicatriciales; esto también justificaría la rotación hacia labial de las apófisis alveolares a nivel premolar (tal vez en un intento de compensación dentoalveolar por la menor anchura del paladar) y la elevación de la bóveda palatina (observada tras la palatoplastia convencional). Sin embargo, estos factores no tendrían una repercusión determinante sobre las dimensiones de la hendidura ósea. Por su parte, la técnica de I/A mostró varias ventajas frente a la palatoplastia convencional, entre las que destacan la posición de los hemipaladares mucho más cercana a la normalidad y la ausencia tanto de los defectos óseos laterales en el paladar como de las superposiciones de los hemipaladares óseos, que aparecen en los individuos tratados con palatoplastia convencional.

En conclusión, tanto la fisura palatina congénita como los dos tratamientos quirúrgicos analizados en esta Tesis Doctoral –aunque la técnica de I/A en menor medida– alteran la morfología ósea del complejo nasomaxilar del perro Pachón Navarro en sentido transversal pero no en el longitudinal.

SUMMARY

SUMMARY

“TOMOGRAPHIC ANALYSIS OF THE NASOMAXILLARY COMPLEX IN THE *PACHÓN NAVARRO* DOG WITH UNTREATED CONGENITAL CLEFT PALATE AND TREATED WITH CONVENTIONAL PALATOPLASTY OR WITH THE INJECTION/ADHESION EXPERIMENTAL TECHNIQUE”

Background and objectives

Cleft lip and palate are congenital malformations whose aetiology is not yet fully understood. Its appearance supposes a failure in the embryological development of the lip and/or palate during the early weeks of development, with an estimated global incidence in humans of approximately one in every 700 births. Patients with this type of defect are operated on usually within the first months of life in order to correct the anatomy and repair the function of the structures involved. As patients grow, they often require other types of secondary surgery in addition to speech therapy and orthodontic treatments in order to achieve the best possible result both aesthetically and functionally. In fact, it is known that the maxillofacial growth of patients with cleft palate is altered, and there is still much controversy as to whether this is a consequence of the malformation in itself or a response to the moment and technique used in the initial surgical intervention and the subsequent orthodontic surgical corrections.

A few years ago, our research group demonstrated that the *Pachón Navarro* dog is an excellent animal model to advance the understanding of cleft palate and improve the quality of life of patients. Since these dogs can present spontaneous cleft lip and palate, with an appropriate management it is possible for them to reach adulthood without being subjected to an operation by using devices that allow them to feed normally like any other dog. Thanks to the establishment of the model and the necessary techniques to achieve this development into adulthood, we tested a new minimally invasive experimental technique as an alternative to conventional palatoplasty. Thus, we were able to examine and evaluate the effects of both intervention techniques as well as comparing the results with untreated dogs with either a normal or cleft palate.

Continuing these previous works, this Doctoral Thesis represents a further step in the team's progress, since the objective here has been to study the growth of the nasomaxillary complex presented by the *Pachón Navarro* dog with untreated congenital cleft palate and treated with conventional palatoplasty or with our experimental

Injection/Adhesion (I/A) technique, analysing the differences between the three groups, plus a fourth group of normal-palate dogs.

Methodology

To carry out this work, we performed computed tomography (CT) scans on a total of 20 dogs of the *Pachón Navarro* breed at three different times of their postnatal development; at 5, 20 and 41 weeks of age. These dogs were divided into four groups: I) dogs with normal palate, $n=5$; II) dogs with untreated congenital cleft palate until the end of the study, $n=4$; III) dogs with congenital cleft palate treated at week 10 with a conventional palatoplasty, $n=6$; and IV) dogs with congenital cleft palate treated with the I/A technique performed in two phases –in weeks 6 and 10 of life–, $n=5$. In each CT, different measurements were carried out (longitudinal and transverse at different levels: incisor, canine, premolar and molar), which were subsequently analyzed statistically.

Results, discussion and conclusions

The statistical analysis of the measurements revealed, in terms of the transversal measurements, that the animals treated with either technique had a narrower bone palate and a labial rotation of the alveolar processes at the premolar level, when compared to the normal palate controls. Only the group treated with conventional palatoplasty showed a significantly higher palatal vault compared to the normal palate group at the middle level. In the three groups with cleft palate, hypoplasia of the vomer was observed from the beginning of the study, probably due to the lack of stimulation for vertical growth, as it was not attached to the palate bones, although this did not lead to significant differences in the height of the nasal cavity. Regarding longitudinal measurements in the bony palate, the nasal cavity and the bony cleft, no significant differences were observed between the groups.

The measurements obtained in the untreated cleft and the non-cleft groups are comparable both in the width of the bony palate and in the dimensions of the nasal cavity, so it does not seem likely that the cleft palate in itself has had a decisive negative effect in either the transverse growth of these structures or in the longitudinal nasal growth. The non-operated individuals showed less total bone in the palate, a deficit possibly responsible for the separation of the hemi-palates in the midline, since there was no inclination in them to justify the cleft. In the operated individuals, transverse maxillary hypoplasia was observed. Surgical treatment could be responsible for this alteration,

possibly due to mucoperiosteal denudation and scar tension. This would also justify the labial rotation of the alveolar processes at the premolar level (perhaps in an attempt of dentoalveolar compensation for the narrower palate width) and the elevation of the palatal vault (observed after conventional palatoplasty). However, these factors would not have a decisive impact on the dimensions of the bone cleft. For its part, the I/A technique showed several advantages over conventional palatoplasty. The position of the hemi-palates is much closer to normal and an absence of both lateral bone defects in the palate and overlapping of hemi-palates which are seen in individuals treated with conventional palatoplasty stand out as specific advantages of this technique.

In conclusion, the *Pachón Navarro* dogs with a cleft palate, having undergone either of the two surgical treatments analyzed in this study or not, have a transversely –but not longitudinally– altered bone morphology of the nasomaxillary complex. However the extent of this deformation is less pronounced in the dogs which have been submitted to the I/A technique.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Desarrollo pre- y postnatal del paladar y del complejo nasomaxilar en el ser humano

Embriología craneofacial

Antes de comenzar a analizar el desarrollo embriológico del paladar y del complejo nasomaxilar, conviene recordar brevemente la iniciación de la formación de la cabeza en el humano. Aproximadamente, a los 14 días posteriores a la concepción, se establece el eje cefalocaudal del embrión y los primordios faciales son de las primeras estructuras de la cabeza en aparecer (Opitz y Reynolds, 1985). Rostralmente, en el centro de esta región se encuentra la membrana orofaríngea, donde se unen el ectodermo oral y el endodermo de la porción más craneal del tubo digestivo. Más adelante, en la cuarta semana del desarrollo, esta membrana desaparecerá (por medio de mecanismos de apoptosis o muerte celular programada) creándose una continuidad entre los espacios de la cavidad bucal primitiva (estomodeo) y la región faríngea. Paralelamente, en la región dorsal los pliegues neurales de la porción craneal forman el primordio del encéfalo. Progresivamente, el prosencéfalo crece cranealmente más allá de la membrana orofaríngea, sobrepasando ampliamente el primordio del corazón. De esta manera, la membrana orofaríngea se sitúa, rostralmente, entre el prosencéfalo y la prominencia cardíaca, como acabamos de comentar (Moore, 2020).

Caudalmente a la membrana orofaríngea, otro hecho destacable en el desarrollo de la cara y el cuello es la aparición de los arcos faríngeos (antiguamente denominados arcos branquiales). Hacia el día 24 de gestación, aproximadamente, éstos comienzan a identificarse bilateralmente. El primero de ellos (también denominado arco mandibular) es, sin duda, el más evidente inicialmente. Poco a poco crecerá y, además de la parte o porción principal –de la que se originará la mandíbula–, de él se desarrolla una extensión hacia rostral –denominada proceso maxilar–, que contribuye a la formación del maxilar y el paladar. Alrededor del día 26 pueden observarse ya tres pares de arcos faríngeos y el cierre del neuroporo rostral del tubo neural. También son visibles en este momento las llamadas placodas óticas, que son los primordios del oído interno, a derecha e izquierda. Y a los lados de la cabeza también son observables las placodas de los futuros cristalinos oculares que inician la formación del ojo. En este momento, visto lateralmente, el plegamiento del embrión hace que presente forma de letra “C”. En cuanto al cierre del neuroporo caudal, este se produce, generalmente, hacia el final de la cuarta semana. En

este momento ya se observan externamente cuatro pares de arcos faríngeos (el quinto y el sexto son rudimentarios en el ser humano) (Carlson, 2019).

Avanzando en el desarrollo, los cambios a nivel craneal durante la quinta semana son mayores que en otras regiones debido, esencialmente, a la rápida progresión del encéfalo, de modo que la cara llega a establecer contacto con la prominencia del corazón. Más adelante, hacia la sexta semana, los embriones humanos, que ya muestran movimientos espontáneos, presentan los montículos auriculares que contribuyen a la formación de las orejas, al mismo tiempo que los ojos resultan evidentes por la formación del pigmento retiniano. En este momento la cabeza es muy voluminosa en relación al tronco y se mantiene incurvada sobre la prominencia cardíaca con una marcada flexión cervical. Al final del periodo embrionario (octava semana de gestación), a pesar de que la cabeza todavía es desproporcionadamente grande –constituyendo casi la mitad del volumen total del individuo–, éste ya muestra características claramente humanas (Sadler, 2015) (Figura 1).

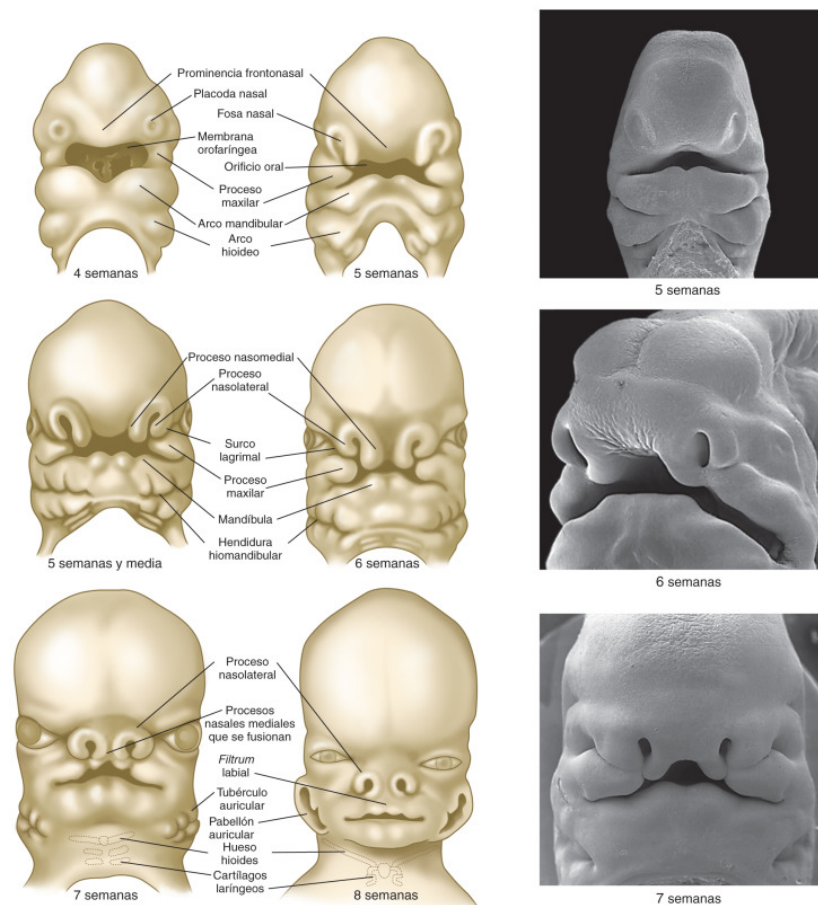


Figura 1. Desarrollo de la cabeza en el ser humano. Esquemas y microfotografías de microscopía electrónica de barrido con visiones frontales y laterales de cabezas de embriones humanos de entre 4 y 8 semanas de desarrollo. Tomado de Carlson, B. (2019), *Embriología humana y biología del desarrollo*, 6ª edición, Ed. Elsevier. Disponible en ClinicalKey Student.

El inicio de la migración de células de la cresta neural craneal hacia la cabeza y el cuello resulta fundamental en la formación de las prominencias faciales y los arcos faríngeos desde el inicio de la cuarta semana y, por tanto, es importante destacar su papel en el desarrollo tridimensional del rostro y de toda la región craneofacial. De hecho, la mayoría de los tejidos esqueléticos y conectivos de la cara son derivados de estas células (Cordero y cols., 2011). Así, primeramente, alrededor del estomodeo los cinco primordios faciales que se pueden distinguir son, cranealmente, el proceso frontonasal y, a los lados y por debajo de la abertura bucal, los procesos maxilares (bilaterales) y los procesos mandibulares (inicialmente bilaterales, aunque más adelante se fusionan en la línea media), derivados los cuatro del primer arco faríngeo. Además, la formación de las placodas nasales y las placodas cristalinianas también son esenciales en la morfogénesis facial temprana (ver Figura 1). Las placodas nasales surgen al comienzo de la quinta semana a modo de dos parches ovalados en las regiones laterales de la prominencia frontonasal. Las células mesenquimales derivadas de la cresta neural proliferan rápidamente bajo el ectodermo, a lo largo de los márgenes de las placodas, para producir unas elevaciones en forma de herradura que reciben el nombre de prominencias nasales mediales y laterales, cuyo crecimiento rápido y continuo formará, gradualmente, las fosas nasales tempranas. Más adelante, la migración y fusión de ambos procesos nasales mediales contribuirá a la formación de la punta de la nariz, la columela y el surco nasolabial, además del filtrum, el tubérculo y el frenillo del labio superior, y de todo el paladar primario (que dará soporte a los 4 incisivos superiores); mientras que el proceso nasal lateral formará el ala de la nariz, contribuyendo también a formar el conducto nasolagrimal (Murillo-Rincón y Kaucka, 2020). No obstante, estudios recientes han sugerido que el labio superior se forma íntegramente a partir de los procesos maxilares (Moore, 2020). En cualquier caso, el labio superior termina de formarse alrededor de una semana antes de la formación del paladar.

Por su parte, las placodas cristalinianas son dos engrosamientos del ectodermo superficial, localizadas en las caras laterales de la cabeza del embrión, que formarán el cristalino, la retina y el nervio óptico, mientras migran progresivamente hacia a la línea media, consolidándose en su posición definitiva al final del desarrollo de la cara (Baker y cols., 2014). El crecimiento y la migración oportuna de estas placodas se produce al mismo tiempo que el resto de las estructuras faciales, de modo que los procesos maxilares también se agrandan y migran medialmente. Como consecuencia, al final de la sexta semana cada proceso maxilar se fusiona, a cada lado, con la prominencia nasal lateral (a lo largo del futuro conducto nasolagrimal), estableciéndose así una continuidad entre la región alar de la pirámide nasal (a partir de la prominencia nasal lateral) y la

región geniana (a partir del proceso maxilar del primer arco faríngeo). Como se ha mencionado anteriormente, las prominencias nasales mediales se fusionan entre sí en la línea media –para formar, entre otros, el paladar primario– y, lateralmente, también se unen a los procesos maxilares, lo que finalmente resulta en la continuidad del labio superior (Ranly, 2000).

Simultáneamente a esta consolidación de las prominencias nasales mediales y los procesos maxilares para la formación del labio superior, hay un crecimiento cada vez más profundo y descendente de las fosas nasales primitivas hacia la cavidad oronasal. Los sacos nasales, formados por el hundimiento de las placodas nasales, inicialmente son sacos ciegos que crecen separados de la cavidad bucal por la membrana oronasal. Sin embargo, finalmente esta desaparece por apoptosis (muerte celular programada) dando como resultado la formación de las coanas primitivas, en una posición inicialmente muy rostral, permitiendo una cavidad oronasal común con continuidad entre ambas cavidades, nasal y bucal, en desarrollo. Concomitantemente, la fusión del segmento intermaxilar (procedente de la fusión de las prominencias nasales mediales) y los procesos maxilares, a derecha e izquierda, también contribuye a la formación del suelo de las fosas nasales en su porción más anterior (Warbrick, 1960; Som y Naidich, 2013) (Figura 2).

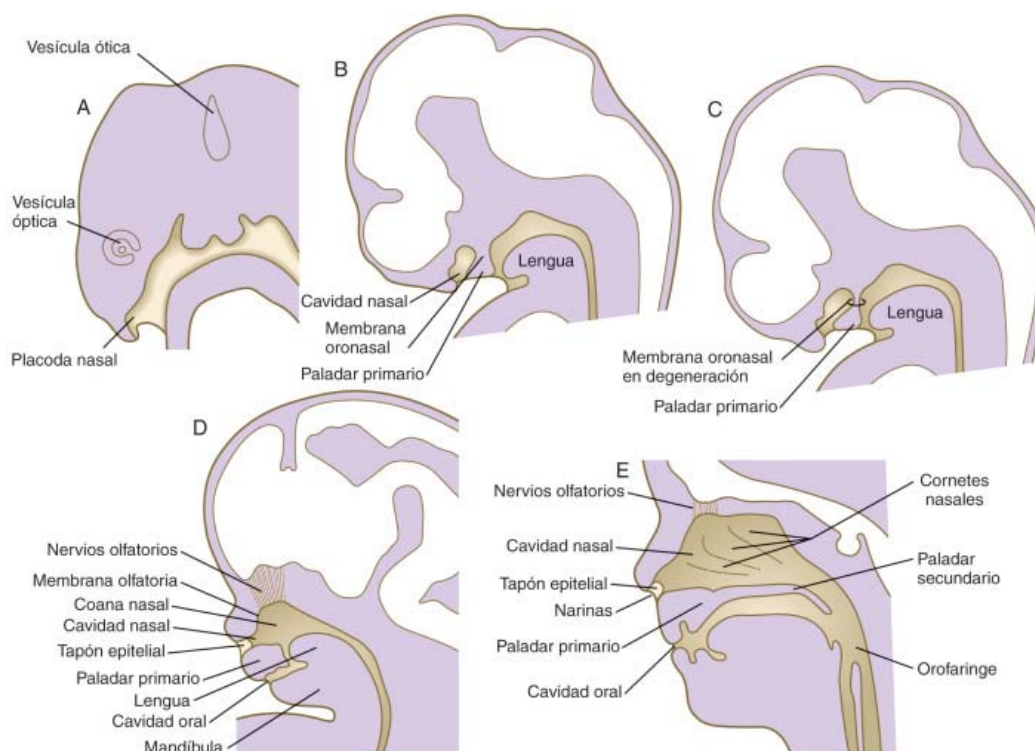


Figura 2. Desarrollo de las cavidades nasales. Representaciones esquemáticas de cortes sagitales de cabezas de embriones humanos A| a las 5 semanas, B| a las 6 semanas, C| a las 6 semanas y media, D| a las 7 semanas, y E| a las 12 semanas del desarrollo. Tomado de Carlson, B. (2019), *Embriología humana y biología del desarrollo*, 6ª edición, Ed. Elsevier. Disponible en ClinicalKey Student.

La morfogénesis del paladar secundario (Figura 3) se inicia con el desarrollo de los procesos palatinos que aparecen, en sentido anteroposterior, a modo de barras, en las paredes laterales de la cavidad oronasal –todavía común–. Estos procesos palatinos primero crecen medialmente. Luego se orientan inferolateralmente para situarse a ambos lados de la lengua, que aún es una estructura bastante precoz en su propio desarrollo y ocupa gran parte de la cavidad oronasal. Hacia las 8 semanas de la gestación, los procesos palatinos se repositionan progresivamente: desde su posición vertical sufren un proceso de horizontalización disponiéndose, finalmente, sobre la lengua. Esto es posible gracias a una combinación de varios eventos, incluyendo el descenso de la lengua, el crecimiento de la mandíbula en desarrollo y la compleja remodelación de los propios procesos palatinos (Ferguson, 1988). Inicialmente, la elevación de los procesos palatinos comienza en las regiones posteriores de los mismos, lo que contribuye a deprimir la lengua hacia abajo y hacia adelante. Por otra parte, el contacto de ambos procesos palatinos en la línea media ocurre, primeramente, en la región más anterior, cerca del borde posterior del paladar primario, en la región del futuro foramen incisivo, desde donde progresa posteriormente (Burdí y Faist, 1967). Es decir, una vez que los procesos palatinos están en una posición horizontal, crecen medialmente, contactan y se fusionan entre sí mediante mecanismos complejos que involucran a los tejidos que los cubren superficialmente: el epitelio del borde medial y el peridermo (Lan y cols., 2015). A su vez, para poder formarse un paladar completo también han de unirse, anteriormente, con el paladar primario. Desde el sitio del primer contacto –cerca del futuro foramen incisivo–, la adhesión y posterior fusión de las regiones más posteriores de los procesos palatinos tiene lugar durante las dos semanas siguientes, de manera que finalmente el paladar completamente formado separa las cavidades nasal y oral, siendo al mismo tiempo techo y suelo de la cavidad bucal y de las fosas nasales, respectivamente.

A nivel de las cavidades nasales en formación, el proceso de fusión también ocurre entre los procesos palatinos y el borde inferior del tabique nasal (que se desarrolla inferiormente de las partes mediales de las prominencias nasales mediales fusionadas), excepto en la región más posterior, donde el paladar blando y la úvula permanecen libres. La fusión entre el tabique nasal y los procesos palatinos comienza en la parte anterior, durante la novena semana del desarrollo, y finaliza posteriormente, alrededor de la semana decimosegunda. Una vez que se completa la fusión de los primordios embrionarios sus células mesenquimales, en su mayoría procedentes de la cresta neural, se diferencian en células osteogénicas que forman los elementos esqueléticos correspondientes (por osificación intramembranosa o desmal). De hecho, en el cráneo, la futura sutura palatina media marca la línea de fusión entre los procesos palatinos.

La formación del paladar blando y la úvula ocurren de un modo ligeramente diferente al del paladar duro. El paladar blando y la úvula se desarrollan a partir de las porciones más posteriores de los procesos palatinos. A diferencia del mecanismo de fusión que existe a lo largo de los 2/3 anteriores del paladar, en el paladar blando se produce una proliferación selectiva de células mesenquimales que da como resultado un contorno suavizado del paladar blando y la úvula (Burdi, 1968).

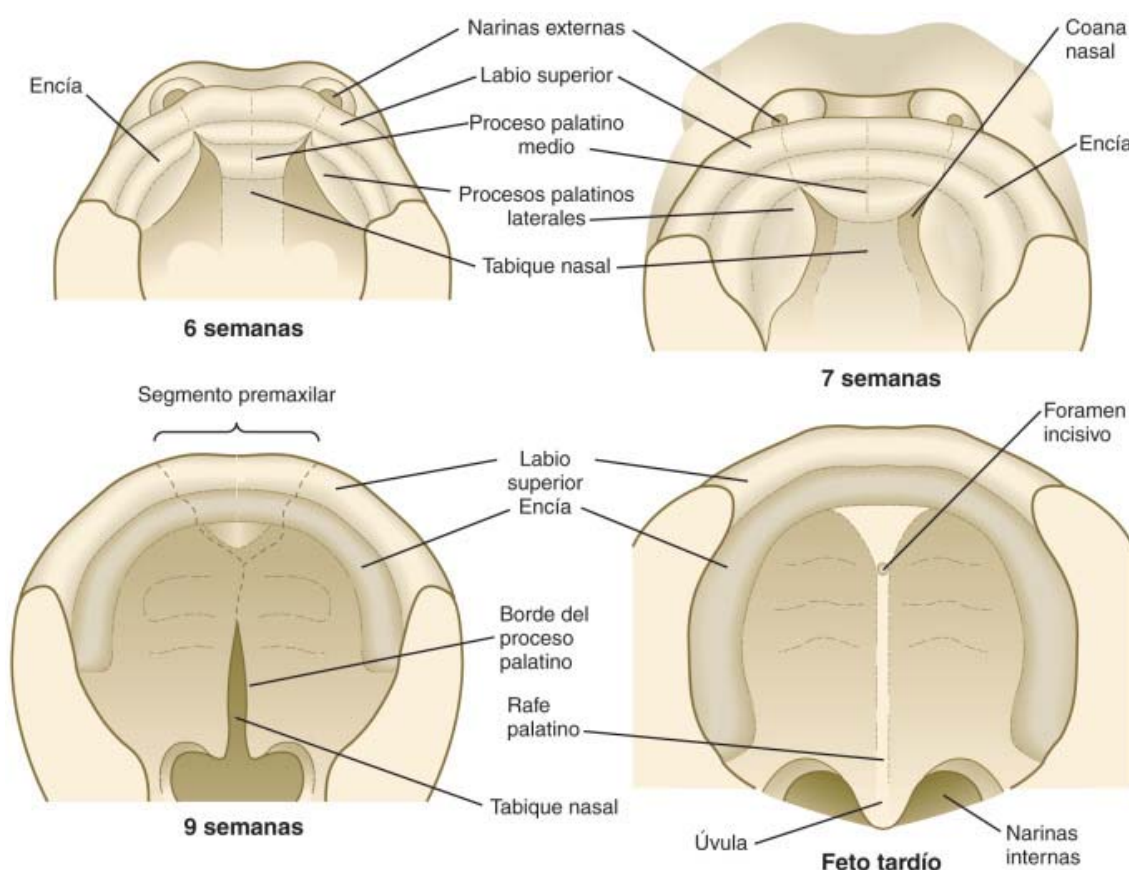


Figura 3. Desarrollo del paladar humano (visiones inferiores). Tomado de Carlson, B. (2019), Embriología humana y biología del desarrollo, 6ª edición, Ed. Elsevier. Disponible en ClinicalKey Student.

Como se ha visto, el labio superior y el paladar tienen "períodos críticos de desarrollo" diferentes y, por ello, los teratógenos pueden afectar al labio o al paladar por separado o en combinación. Además, la fisura palatina aislada ocurre con más frecuencia en mujeres (~67%) que en hombres. Esta diferencia de género se ha asociado con un período de tiempo más largo para el cierre palatino en los embriones de sexo femenino, lo que aumenta el tiempo durante el cual pueden verse afectados por diferentes noxas (Burdi y Silvey, 1969).

A medida que avanza la consolidación de los procesos faciales a lo largo del período embrionario, las células mesenquimatosas derivadas de la cresta neural craneal proliferan rápidamente y se diferencian en tejidos a partir de los cuales se desarrollarán,

más adelante, los músculos faciales (de la mímica o de la expresión facial), cuyas fibras están inervadas por el nervio facial –nervio del segundo arco faríngeo–. De igual modo, el mesénquima derivado de la cresta neural craneal en los procesos maxilar y mandibular del primer arco faríngeo se diferencia, predominantemente, en los músculos masticadores, que están inervados por el nervio trigémino –nervio del primer arco faríngeo–. Por su parte, otras células dentro del proceso mandibular dan lugar a estructuras conjuntivas del labio inferior, mentón y regiones inferiores de las mejillas.

Crecimiento y desarrollo postnatal

El cráneo, que forma el esqueleto óseo de la cabeza, está constituido por múltiples huesos que se articulan entre sí por sinartrosis, o uniones inmóviles, denominadas suturas. Una excepción a este patrón general es la mandíbula, que constituye un hueso del cráneo independiente con articulaciones móviles al servicio de la masticación (las articulaciones temporomandibulares, derecha e izquierda). Tanto desde el punto de vista morfológico, como por su desarrollo embriológico, el cráneo puede dividirse en dos partes: el neurocráneo (o porción cerebral, que forma un estuche óseo para el encéfalo, y que está constituido por la base y la bóveda craneales) y el viscerocráneo (o esplanocráneo), que constituye el esqueleto facial –dando soporte a los componentes de la cara y, consecuentemente, a las cavidades nasal y oral–. Además, es importante señalar que el término craneofacial hace referencia al viscerocráneo y a la parte de la base del cráneo que lo sustenta (la porción más anterior).

Al comparar el cráneo de un recién nacido con el cráneo adulto es fácil observar un importante cambio en la proporcionalidad de sus partes. En el recién nacido, el neurocráneo supone la mayor parte del total y contrasta con un viscerocráneo muy pequeño. Esta desproporción puede justificarse, en parte, debido a que los senos paranasales y resto de cavidades neumáticas óseas se desarrollan, eminentemente, durante el período postnatal; además, los dientes (y, por lo tanto, el maxilar y la mandíbula), también completan su desarrollo en el periodo postnatal. Otro factor a tener en cuenta es que los huesos de la bóveda craneal del recién nacido no están completamente osificados, estableciéndose entre ellos un total de seis fontanelas (amplias zonas de tejido conjuntivo en las zonas de confluencia de las suturas). La desaparición o cierre de las fontanelas ocurre en los primeros meses de vida cuando el desarrollo óseo es normal. La última en cerrarse, la fontanela anterior o bregmática, generalmente lo hace antes de los 2 años. Por su parte, la base del cráneo –de osificación endocondral– crece a expensas de los cartílagos de unión entre las distintas

piezas o porciones que la forman. Esto permite una gran expansión de la base del cráneo hasta que desaparecen todas las sincondrosis en el adulto, siendo la esenooccipital la última en desaparecer. Globalmente, ésta supone también la sutura más importante de todo el crecimiento basal, repercutiendo de manera importante en el crecimiento facial (Diewert, 1985).

En general, el crecimiento de la cabeza ocurre, predominantemente, en los cinco primeros años de vida y alcanza el 90% de su volumen final alrededor de los 7 años, existiendo a partir de ahí un crecimiento lento, pero continuo, hasta la adolescencia. Además, la región facial mantiene un patrón de crecimiento particular: crece rápidamente y alcanza un desarrollo mínimo en la etapa prepuberal; posteriormente, la intensidad de crecimiento aumenta de nuevo en la pubertad, cesando cuando finaliza la adolescencia. Por tanto, cabeza y cara presentan un gradiente de crecimiento craneocaudal, con un crecimiento vertical más marcado en la región facial, de modo que la mandíbula crece más, y hasta más tarde, que la zona media de la cara. Además, se distinguen tres patrones faciales, en cuanto a su morfología y proporcionalidad, que pueden modificarse con el crecimiento y se consolidan, definitivamente, al final del desarrollo. Estos tres patrones faciales se conocen como braquifacial (patrón de crecimiento horizontal, con cabeza y cara anchas y cortas), dolicofacial (patrón de crecimiento vertical, con cabeza y cara largas y estrechas) y meso o normofacial (patrón de crecimiento promedio, con cabeza y cara consideradas normales). Sin embargo, dado que no todos los individuos somos iguales, existe cierta amplitud en los límites considerados como normales y, clínicamente, se trabaja con distintos métodos para cuantificar la variabilidad o desviación de los patrones de normalidad.

En cualquier caso, existen distintos mecanismos que permiten el crecimiento óseo craneofacial. Más allá del tipo de osificación, intramembranosa (en los huesos que forman el viscerocráneo) o cartilaginosa (en la base del cráneo), o del crecimiento sutural en las uniones de los huesos, existe un importante mecanismo de remodelación ósea por aposición-reabsorción que da lugar al llamado crecimiento aposicional en la región facial (Figura 4). De este modo, en determinadas superficies se va depositando hueso, debido a la actividad de las células osteoblásticas (formadoras de hueso), mientras que en otras superficies el hueso se reabsorbe por la acción de células osteoclásticas (que lo van demoliendo). Como consecuencia, se produce un crecimiento por remodelamiento. Además, este proceso de formación y reabsorción ósea, que perdura durante toda la vida, está sujeto a determinantes funcionales. En este sentido, cada hueso crece y funciona de forma diferente. Además, como la morfología de los huesos faciales es tan

compleja, en determinadas zonas el proceso puede ocurrir con distinta progresión. Esto provoca que, en determinadas zonas, se pueda observar este crecimiento por aposición-reabsorción resultante en un avance óseo en forma de letra “V”, donde se produce un crecimiento por aposición en la zona interna de la V mientras que externamente ocurre la reabsorción, lo que conlleva un remodelamiento o forma final más alargada a la vez que se produce la expansión lateral del hueso y su desplazamiento. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que, debido a esto, en cada hueso existe un desplazamiento primario, referido a un cambio de posición por su propio crecimiento, y un desplazamiento secundario, como consecuencia del crecimiento y/o desplazamiento de los huesos vecinos. Así, la posición final de cada hueso se produce como consecuencia de ambos.

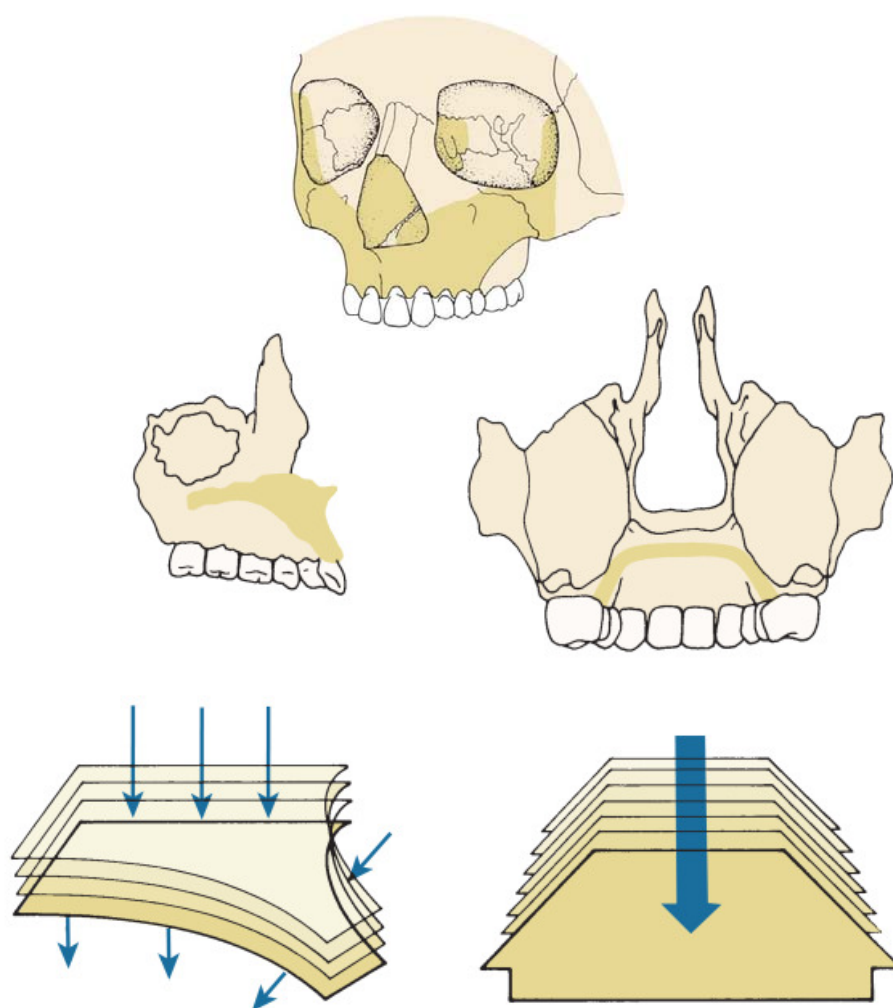


Figura 4. Crecimiento por remodelación ósea del complejo nasomaxilar (esquemas). El modelado de la bóveda palatina se realiza en la misma dirección en que se desplaza (flechas); se elimina hueso del suelo de la nariz y se va añadiendo a la bóveda palatina. Sin embargo, en la superficie anterior se elimina hueso y se evita, en parte, el desplazamiento anterior. Al desplazarse la bóveda palatina hacia abajo, el mismo proceso de remodelación ósea también se encarga de ensancharlo. Tomado (a partir de Enlow) de Proffit, W., Fields, H., Larson, B., y Sarver, D. (2019), *Ortodoncia contemporánea*, 6ª Edición, Ed. Elsevier. Disponible en ClinicalKey Student.

Desarrollo pre- y postnatal del paladar y del complejo nasomaxilar en el perro

Durante años, la biología del desarrollo se ha enfocado en el estudio de unas pocas especies animales como modelos, dado que el desarrollo temprano es similar en todos los vertebrados. Concretamente, el desarrollo de la cara es muy similar en todos los mamíferos, incluido el perro (*Canis lupus familiaris*) (Figura 5).

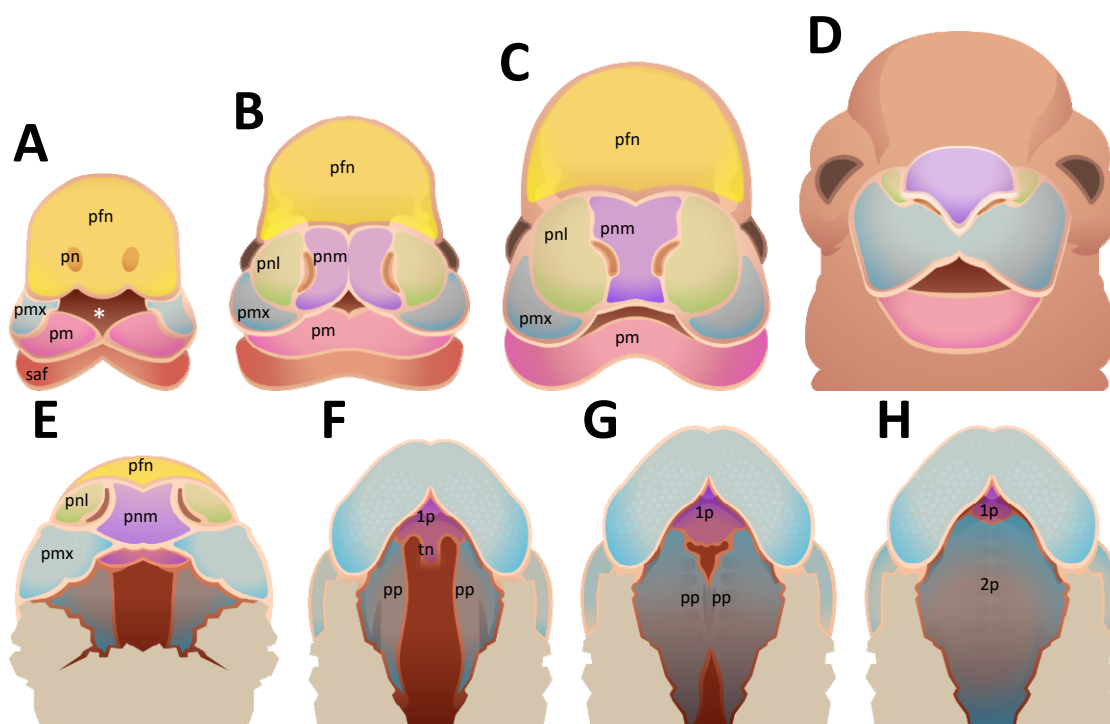


Figura 5. Desarrollo craneofacial en el embrión de perro (esquemas). A - D| Visiones frontales que muestran los avances en el desarrollo de la cara. E - H| Visiones inferiores que muestran las etapas de palatogénesis desde la aparición de los procesos palatinos (E) hasta su adhesión (G) y fusión en la línea media (H), completándose el cierre del paladar y la separación de las cavidades nasales de la boca. Abreviaturas: **pfn**, proceso frontonasal; **pn**, placoda nasal; *, estomodeo; **pmx**, proceso maxilar; **pm**, proceso mandibular; **saf**, segundo arco faringeo; **pnm**, proceso nasal medial; **pnl**, proceso nasal lateral; **pp**, proceso palatino; **tn**, tabique nasal; **1p**, paladar primario; **2p**, paladar secundario.

Sin embargo, la determinación precisa de la temporalización de los distintos eventos que se suceden durante el desarrollo resulta difícil en muchos animales domésticos. Particularmente, la relativa al desarrollo ontogénico de la región craneofacial en el perro ha sido escasamente investigada, existiendo pocas referencias en libros de texto. De hecho, actualmente uno de los retos de la investigación es determinar, de manera certera, esa temporalización específica de los distintos cambios morfológicos que se suceden durante la formación del paladar secundario (Figuras 5E-5H), para que ello pueda servir de base en la búsqueda de modelos caninos para el estudio de la fisura palatina aislada (Freiberger y cols., 2021). Precisamente, el primer dilema es el método de determinación del primer día de la gestación. Los estudios que utilizan para ello el día del apareamiento resultan poco fiables dado que la voluntad de la perra para aparearse

no está bien correlacionada con su ovulación y, además, porque el espermatozoides fértil de los machos puede sobrevivir en el tracto reproductivo de las hembras durante 7-10 días (Holst y Phemister, 1974; Concannon y cols., 1983). Sin embargo, tomando como referencia la hormona luteinizante (LH) sérica y su pico preovulatorio, ha quedado demostrado que la gestación tiene una duración media de 65 ± 1 días (Concannon y cols., 1983). Además, durante la preovulación, las concentraciones seriadas de progesterona en suero se pueden utilizar como un sustituto para determinar el pico de LH, siendo éste un método validado para predecir el parto con una precisión del 90%, independientemente del peso de las hembras o del tamaño de las camadas (Kutzler y cols., 2003). Por otro lado, la ecografía transabdominal en el día 30 de gestación (desde el pico de LH) confirmó la validez de los métodos hormonales (Kim y cols., 2007). Esto ha sido aceptado incluso por los autores de los trabajos clásicos de embriología canina, que reconocieron la superioridad de los marcadores hormonales durante la gestación y recomendaron agregar 5 días a cada uno de los eventos del desarrollo que se habían publicado hasta entonces (Evans y Lahunta, 2013).

Aclarado esto, recientemente se ha publicado un importante estudio para determinar la temporalización del desarrollo del paladar secundario utilizando el aumento inicial de progesterona sérica para establecer el día 0 de la gestación (Freiberger y cols., 2021). Según estos autores, sería en el día 35 de gestación cuando los procesos palatinos se encontrarían verticalmente, a ambos lados de la lengua. Un día más tarde (día 36 de gestación), los procesos palatinos se habrían elevado a una posición horizontal, en situación dorsal respecto a la lengua, aunque en ese momento aún no alcanzarían la línea media. Por tanto, la adhesión de los epitelios del borde medial de los procesos palatinos y la aparición de la costura epitelial medial (CEM) tendría lugar en el día 37 de la gestación, desapareciendo ésta a lo largo de los días posteriores a su formación, de modo que en el día 44 no queda ya ningún remanente de la CEM. Además, este trabajo permitió confirmar que, en el perro, el peridermo también cubre de manera transitoria los epitelios nasal y oral, ayudando a corroborar la hipótesis de Hammond y cols. (2019), que sugieren que el peridermo juega un papel transitorio, pero fundamental, en la prevención de la adhesión patológica entre epitelios durante la embriogénesis. Es interesante resaltar que, para evaluar las posibles variaciones en la temporalización del desarrollo del paladar, estos autores compararon fetos, no sólo de la misma camada sino de diferentes camadas. Y, lo más importante, no observaron variaciones dentro de cada una de las camadas del estudio (Freiberger y cols., 2021). También resulta imprescindible comentar que el estudio se llevó a cabo con perros de tamaño mediano, de raza Beagle, y procedentes de cruces entre Beagle y Cocker Spaniel. Sin embargo, es probable que los

resultados sean extrapolables a otras razas. De hecho, todos los perros proceden de la misma especie, habiendo divergido en razas hace apenas unos siglos (Parker y cols., 2010). Y se ha observado que una amplia gama de tamaños y razas de perros muestran la misma duración de gestación cuando ésta se determina a partir del aumento preovulatorio de la progesterona sérica, independientemente del número de crías de la camada (Kutzler y cols., 2003). Por tanto, parece probable que la temporalización de los diferentes eventos del desarrollo temprano sea similar en perros de razas grandes y pequeñas. Es más, se da por hecho que la desviación de las tasas de crecimiento, que conllevan los diferentes pesos de las crías recién nacidas, ocurrirían en las fases de crecimiento rápido posteriores, después del día 47 de gestación, una vez establecida la anatomía fetal facial (Evans y Sack, 1973).

Resumiendo, las etapas de desarrollo del *Canis familiaris* han sido definidas por diversas características anatómicas y determinadas por múltiples mediciones en distintos órganos ("Canine Embryonic Atlas," 2018). Aunque resulta difícil aseverar el día exacto para las distintas etapas del desarrollo de forma estándar, sí se pueden establecer ciertos límites. Así, como mínimo, según el estudio de Freiburger y cols. (2021), los procesos palatinos no se elevarían antes del día 35 de gestación y el paladar secundario no se cerrará completamente antes del día 39. Más adelante, entre los días 41 y 46 de gestación, se terminarán de formar los cornetes nasales y el resto de estructuras del complejo nasomaxilar (Martins y cols., 2016).

Por otro lado, basado en estudios observacionales comparativos de las fisuras labiopalatinas humanas con las caninas, se sugiere que, aunque el desarrollo del paladar secundario sí resulta similar en ambas especies, el desarrollo del labio superior es ligeramente diferente. En el perro, los procesos maxilares se fusionan en la línea media dando lugar a la mayor parte del labio superior, mientras que a la formación del labio superior en el humano contribuyen, además de los procesos maxilares, los procesos nasales mediales fusionados en la línea media (Senders y cols., 1986; Diewert y Shiota, 1990).

En perros adultos, una de las características más llamativas es la variabilidad en la morfología craneofacial. Esta gran disparidad entre razas se puede caracterizar, entre otras cosas, por la variación en la longitud y la anchura del cráneo, así como por la angulación del viscerocráneo en relación con la base del cráneo (Drake y Klingenberg, 2008; Evans y Lahunta, 2013).

Clásicamente, se distinguen tres categorías amplias de biotipos cefálicos, determinadas por el llamado índice cefálico, calculado como la relación existente entre la anchura y la longitud máximas de la cabeza (Alpak y cols., 2004; Evans y Lahunta, 2013). Así, tenemos braquicéfalos (cortos y anchos), doliocéfalos (largos y estrechos) y mesocéfalos (de proporciones intermedias) (Figura 6). Este índice cefálico se refiere a la cabeza en conjunto y supone una referencia básica para todas las razas caninas existentes. Pero, además, se han definido otros índices alternativos que también han sido utilizados para caracterizar y clasificar diferentes razas caninas: índices facial, palatino, nasal, basal, craneal, etc. (Onar y cols., 2001).

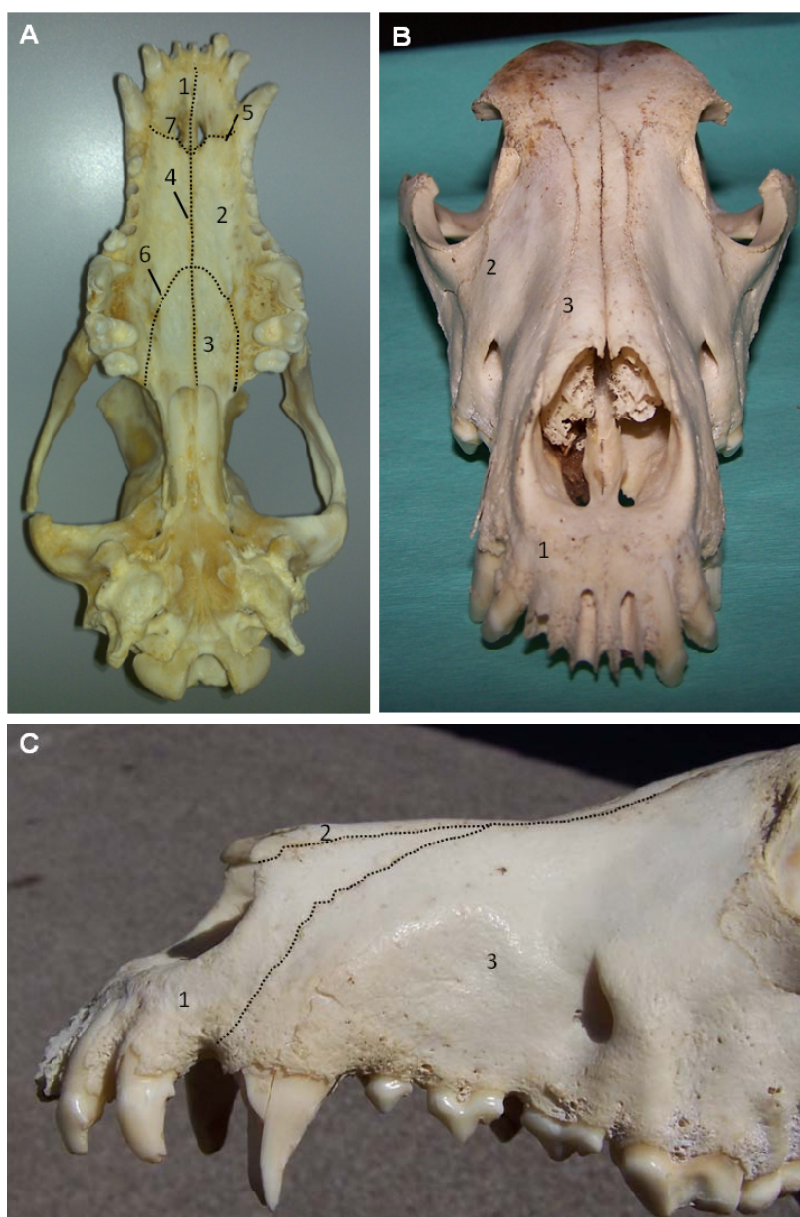


Figura 6. Cráneo de perro mesocéfalo. **A**| Norma basal: premaxila (1), hueso maxilar (2), lámina horizontal del palatino (3), sutura media (interincisiva, intermaxilar e interpalatina - 4), sutura incisivomaxilar (5), sutura palatomaxilar (6), fisuras palatinas (7). **B**| Norma frontal, donde podemos apreciar las suturas entre los huesos incisivo (1), maxilar (2) y nasal (3). **C**| Visión lateral de la parte anterior del cráneo, con los huesos incisivo (1), nasal (2) y maxilar (3).

Principales diferencias de la anatomía craneofacial del perro

Antes de analizar el crecimiento del complejo nasomaxilar en el perro, debemos hacer hincapié en las principales diferencias del modelo canino con respecto al humano. En primer lugar, el hueso maxilar se conserva como dos unidades óseas independientes en el perro: el hueso maxilar (constituido por un cuerpo y cuatro apófisis –palatina, alveolar, cigomática y frontal–) y el hueso incisivo o premaxilar, que constituye el paladar primario del perro y se articula con la parte más anterior del maxilar. Este hueso incisivo está constituido por un cuerpo y tres apófisis –palatina, alveolar y nasal–, y se articula, además de con el maxilar, con los huesos nasales, lateralmente (ver Figura 6).

Por tanto, en el paladar canino se pueden observar cinco suturas: interincisiva, intermaxilar, interpalatina, incisivomaxilar y palatomaxilar. De este modo, en sentido transversal, las suturas incisivomaxilar y palatomaxilar dividen el paladar óseo en tres partes (aunque su disposición no es puramente transversal, sino que dibujan dos curvas; la primera de concavidad anterior y la segunda de concavidad posterior). Como se observa en la Figura 6A, la sutura incisivomaxilar discurre desde la cara distal del canino y alcanza la línea media en dirección dorsal. Por su parte, la sutura palatomaxilar comienza perfilando un trazo curvilíneo, de concavidad posterior, medial y paralelamente a los molares, llegando hasta los agujeros palatinos mayores, donde se inclina hacia la línea media.

Otra característica del modelo canino en la parte anterior del paladar son las denominadas fisuras palatinas, que se corresponden en el ser humano con el foramen incisivo, por donde discurren los nervios y arterias nasopalatinas (Figura 6A).

Finalmente, otros detalles relevantes que conviene destacar son, por un lado, la ausencia de neumatización del hueso maxilar en los perros (Budras y cols., 2005) y, por otro, en relación con la dentición, el hecho de que los perros, al igual que los humanos, son mamíferos heterodontos con una primera dentición temporal (decidua o caduca) seguida de la dentición permanente o definitiva. En el caso de la dentición temporal, ésta está compuesta, en el maxilar, por 3 incisivos, 1 canino y 3 premolares por hemiarcada. Por su parte, la dentición permanente o definitiva está compuesta por 3 incisivos, 1 canino, 4 premolares y 2 molares por hemiarcada (Figura 7).

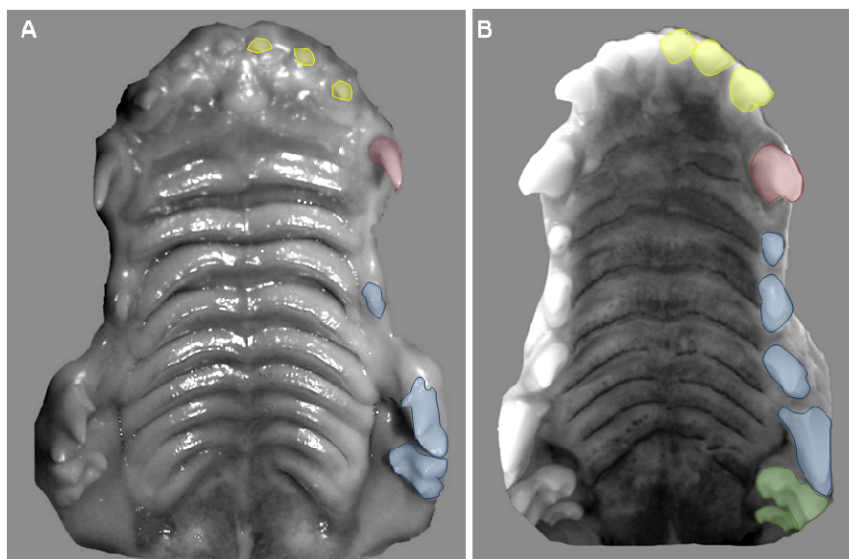


Figura 7. Dentición en el perro (a nivel maxilar). A| Dentición temporal: incisivos (amarillo); canino (rojo); premolares (azul). B| Dentición permanente: incisivos (amarillo); canino (rojo); premolares (azul); molares (verde).

Crecimiento craneomaxilar en el modelo canino

En el perro, el crecimiento maxilar tiene lugar por medio de los mismos mecanismos que en el humano (Hennet y Harvey, 1992) de modo que, en ambas especies, se puede hablar, en conjunto, de un complejo nasomaxilar. Sin embargo, algunos autores consideran que el papel del vómer y otras estructuras nasales en animales de morro largo, donde el hueso premaxilar adquiere mayor interés y protagonismo (como en la especie canina), es mayor que en el humano (Latham y cols., 1975).

En sentido anteroposterior, el crecimiento en el perro tiene lugar, fundamentalmente, a expensas de las suturas palatomaxilar e incisivomaxilar. De hecho, la sutura palatomaxilar es responsable del 50% del crecimiento en longitud del paladar, aunque la intensidad de crecimiento en esta sutura mengua con el tiempo en favor de la sutura incisivomaxilar. De este modo se ha visto que, con respecto al total de la longitud del paladar, en el perro joven, los huesos premaxilar/incisivo, maxilar y palatino suponen un 28%, 32% y 40%, respectivamente, mientras que en el adulto suponen un 30%, 37% y 33% (Siegel y cols., 1990). Por su parte, el crecimiento en anchura depende de la sutura intermaxilar. En perros Beagle se ha demostrado que la anchura maxilar máxima se adquiere previamente al recambio dentario. Durante el proceso, debido a la erupción de la nueva dentición permanente (por palatino respecto a la decidua) se observa un pequeño descenso en la anchura maxilar, no mayor a 1 mm. Sin embargo, la zona de los cuatro premolares supone una excepción, dado que la anchura maxilar puede aumentar hasta 5 mm (Wijdevelt y cols., 1989).

Las fisuras labiopalatinas

Las fisuras labiopalatinas son malformaciones congénitas complejas que se producen como consecuencia de alteraciones en el desarrollo del labio superior y/o el paladar durante los procesos morfogénicos que hemos explicado en los capítulos anteriores (Figura 8) (Vyas y cols., 2020). Tanto la fisura labial (también denominada queilosquisis o labio leporino) como la palatina (palatosquisis o paladar hendido), o la combinación de ambas en sus diferentes grados y variantes (fisuras labiopalatinas o fisuras orofaciales) suponen unas de las anomalías congénitas más frecuentes. Clínicamente, pueden presentarse de forma aislada en el labio y/o en el paladar, o en diversas combinaciones (como veremos más adelante), además de que pueden también asociarse a otras alteraciones congénitas, como por ejemplo distintas cardiopatías, y formar parte de más de 300 síndromes (Arosarena, 2007). Los problemas potenciales de estas alteraciones incluyen una deformidad más o menos grave asociada a distintas discapacidades, como problemas de lactancia (con sus repercusiones en el crecimiento), impedimentos para el habla, sordera, maloclusión y problemas psicológicos de distinta índole. Cualquier paciente fisurado debe ser tratado lo más precozmente posible y durante sus primeros años de vida, para lograr el máximo grado de bienestar funcional y estético. Un manejo exitoso de estos pacientes requiere la atención coordinada de numerosos especialistas y disciplinas, incluyendo cirugía oral y maxilofacial, otorrinolaringología, genética, foniatría, odontología y ortodoncia, entre otras. En este capítulo se revisan los conocimientos actualizados en torno a esta patología enfocados en diferentes aspectos.



Figura 8. Bebé de 4 días de vida con fisura labiopalatina. Cortesía de la Dra. Bañuelos.

Definición

- Fisura o hendidura labial, queilosquisis o labio leporino: falta de fusión, completa o incompleta, de los procesos maxilares y los procesos nasales mediales (y/o laterales) del proceso frontonasal, lo que resulta en una fisura/hendidura de extensión variable a través del labio, pudiendo involucrar también a las estructuras adyacentes como el proceso alveolar y el suelo de la cavidad nasal.
- Fisura o hendidura palatina, palatosquisis o, simplemente, paladar hendido: falta de fusión de los procesos palatinos (derivados de los procesos maxilares), lo que resulta en una fisura/hendidura del paladar duro y/o blando, completa o incompleta.

En definitiva, la aparición clínica de las fisuras orofaciales está determinada por las zonas en las que fracasa la fusión de los primordios faciales, lo que a su vez está determinado, en parte, por el momento en que se produce alguna interferencia en el desarrollo durante la etapa intrauterina.

En los países desarrollados, las fisuras orofaciales pueden ser diagnosticadas fácilmente antes del nacimiento mediante ecografías/ultrasonidos. Así, la detección temprana permite tiempo para su aceptación por parte de los padres, que son informados sobre la enfermedad y los procedimientos que el bebé puede necesitar después del nacimiento. Por el contrario, en los países en desarrollo, donde la atención prenatal está menos avanzada o menos disponible, un bebé fisurado suele ser algo inesperado. Además, en estos países, a pesar de la medicina, las supersticiones y/o las religiones aún perpetúan viejas creencias sobre su origen; por ejemplo, como resultado de los pecados de una vida pasada, de la brujería, de la voluntad de Dios o de un “mal” comportamiento (como mirar a un niño con una deformidad facial cuando se está embarazada) (Mednick y cols., 2013).

Epidemiología

La incidencia global de las fisuras orofaciales es de alrededor de 1,42-1,5/1.000 recién nacidos vivos (r.n.v.), con una amplia variabilidad entre las distintas áreas geográficas, grupos étnicos y tipos de fisura (Yazdy y cols., 2007). En cuanto a etnias y localizaciones geográficas, destacan valores con rangos muy amplios. En asiáticos, de 0,82 a 4,04 por cada 1.000 r.n.v.; específicamente, entre los chinos la media es de 1,76 por cada 1.000 r.n.v., mientras que los japoneses informan de cifras que van de 0,85 a 2,68 por cada

1.000 r.n.v. En caucásicos la incidencia está entre 0,9 a 2,69 por cada 1000 r.n.v., y entre africanos entre 0,18 y 1,67 por cada 1.000 r.n.v. (Vanderas, 1987).

La distribución característica de los distintos tipos de fisuras es la siguiente: la fisura labial supone un 15% del total, las fisuras labiopalatinas combinadas un 45% y la fisura palatina aislada un 40% (Vyas y cols., 2020).

Las fisuras labiales y las labiopalatinas combinadas ocurren con más frecuencia y mayor gravedad en niños que en niñas. Además, las hendiduras unilaterales son más frecuentes que las bilaterales, con una proporción de 4:1. En el caso de las fisuras unilaterales es importante destacar que alrededor del 70% ocurren en el lado izquierdo. Por el contrario, la fisura palatina aislada es más frecuente en mujeres (Cobourne, 2012).

Globalmente, se estima que el porcentaje de fisurados directamente relacionados con factores genéticos es de alrededor del 40%, aunque todas las fisuras parecen mostrar una tendencia familiar (Burdi, 1977). Varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la presencia de una fisura en uno de los padres, o en un hermano, se asocia con un 14,9-15,8% de probabilidad de que el próximo hijo también nazca fisurado (revisado en Vyas y cols., 2020).

Etiología

La etiología de las fisuras orofaciales es muy compleja y no del todo conocida, aunque se cree que puede involucrar numerosas causas genéticas y/o ambientales, así como la combinación de ambas, donde innumerables mutaciones genéticas pueden interaccionar con múltiples factores ambientales (Wong y Hagg, 2004). Por tanto, en general, los factores etiológicos de las fisuras se pueden agrupar en genéticos y no genéticos.

Entre los factores genéticos, es imprescindible distinguir entre formas sindrómicas, donde las fisuras se asocian a otras malformaciones congénitas, y no sindrómicas –cuando las fisuras aparecen de forma aislada–. Por lo general, las formas sindrómicas se deben a alteraciones de un sólo gen (es decir, son de tipo monogénico o mendeliano). Éstas suponen, aproximadamente, un 30% de los casos (Khan y cols., 2020) y, hasta la fecha, se han identificado alrededor de 300 síndromes en los que una fisura orofacial es la característica principal (OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®).

En cuanto a la etiología de las formas no sindrómicas, en los últimos años se ha avanzado mucho, gracias, sobre todo, a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), de modo que se han identificado múltiples genes implicados (Martinelli y cols., 2020). Muchos de estos genes son responsables de la codificación de proteínas implicadas en distintos procesos de la embriogénesis de la boca y de la cara (formación del citoesqueleto celular, adhesión celular o distintos componentes de la matriz extracelular) (Reynolds y cols., 2020). Entre los más conocidos, destacan IRF6 (*Interferon Regulatory Factor 6*) (Park y cols., 2007), FOXE1 (un factor de transcripción *Forkhead* específico de la tiroides) (Moreno y cols., 2009), PVRL1 (*Poliovirus Receptor Related-1*) (Cheng y cols., 2012) y MSX1 (*Msh Homeobox 1*) (Tasanarong y cols., 2019).

La compleja etiología de las fisuras también puede explicarse, además de por los factores genéticos, por la intervención de otros factores que pueden clasificarse en: 1) no modificables –como la raza/etnia, el sexo, o los antecedentes familiares de fisuras–; y 2) modificables, cuya mediación en el primer trimestre de la gestación podría justificar la aparición de estas malformaciones. Entre otros, se han relacionado numerosos aspectos relativos a la salud y el estilo de vida de ambos progenitores y, particularmente, factores maternos como la exposición a teratógenos ambientales y/o determinados fármacos.

Sorprendentemente, en cuanto a la edad de los progenitores, parece que es la edad avanzada del padre la que más aumenta el riesgo de fisuras en la descendencia, más que la de la madre (Savitz y cols., 1991; Bille y cols., 2005), algo que, además, ha podido ser comprobado mediante un metaanálisis (Herkrath y cols., 2012).

Entre los factores relacionados con los hábitos de las madres gestantes durante el primer trimestre del embarazo, los más estudiados han sido el consumo de alcohol (Romitti y cols., 2007; DeRoo y cols., 2008) y tabaco –activo (Little y cols., 2004) y pasivo (Sabbagh y cols., 2015)–. En ambos casos, el efecto teratógeno dosis-respuesta sigue siendo aún tema de debate (Yin y cols., 2019).

Por otro lado, las enfermedades maternas también pueden influir en el resultado del embarazo. En este sentido, una de las condiciones más relacionadas con el riesgo de fisuras ha sido el padecimiento de fiebre durante los tres primeros meses de la gestación, normalmente secundaria a infecciones (Métneki y cols., 2005; Acs y cols., 2006). Otro tipo de afecciones maternas que podrían aumentar el riesgo de fisuras en los recién nacidos son infección por gripe, infección por herpes simple, infecciones agudas de las vías respiratorias o infecciones del tracto urogenital (Acs y cols., 2020), entre otras.

Además, la diabetes materna también se ha asociado con un mayor riesgo de fisuras, así como la obesidad o el sobrepeso (Suazo, 2021).

Además, dado que el estado nutricional del embrión depende totalmente de la ingesta y el metabolismo materno, cualquier desequilibrio en ese sentido durante el primer trimestre del embarazo también podría provocar distintas malformaciones congénitas. De hecho, la suplementación de la dieta materna con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación está aceptada con el fin de reducir la aparición de defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas como son las fisuras orofaciales (Goh y cols., 2006).

Asimismo, un déficit de vitamina A también supone un factor de riesgo en la aparición de fisuras (Johansen y cols., 2008), aunque un exceso de esta misma vitamina también se considera teratogénico y se ha relacionado con numerosas anomalías, incluyendo distintas formas de fisuras. De hecho, el ácido retinoico, un derivado de la vitamina A, es un importante regulador de la embriogénesis, especialmente implicado en la proliferación y diferenciación celular, así como en los mecanismos de apoptosis (Finnell y cols., 2004).

En cuanto al zinc, la necesidad de suplementación materna durante el embarazo para la prevención de la aparición de fisuras sigue siendo un problema sin resolver dado que los resultados se muestran contradictorios (Tamura y cols., 2005; Munger y cols., 2009).

Lo que sí se ha comprobado ampliamente es que la ingesta de determinados medicamentos durante el período periconcepcional y/o el primer trimestre de la gestación está relacionada con un mayor riesgo de fisuras, incluyendo antiepilépticos como el ácido valproico o la carbamazepina (Gilboa y cols., 2011), antiasmáticos como los agonistas β -2 inhalados (Garne y cols., 2015), corticosteroides (Carmichael y Shaw, 1999), antieméticos como el Ondansetron (Huybrechts y cols., 2018) o el ácido acetilsalicílico (Hernandez y cols., 2012), entre otros.

Por último, la exposición materna a diferentes tóxicos también ha sido objeto de estudio dentro de los factores medioambientales que pueden condicionar la aparición de fisuras. Entre ellos, destacan distintos desinfectantes químicos, como el cloro, trihalometanos o distintos tipos de nitratos (Suazo, 2021).

Clasificación

A lo largo de los años, se han presentado diversos sistemas de clasificación basados en características morfológicas, anatómicas o etiológicas, pero muchas de ellas han caído en desuso dada su complejidad para memorizar y/o registrar a nivel clínico (Allori y cols., 2017). En general, una de las más aceptadas es la llamada “Y de Kernahan”, dado que simplifica las manifestaciones de las fisuras en base a la forma habitual de letra “Y” que tienen los primordios cuando se unen para formar las estructuras más comúnmente afectadas (Kernahan, 1971). Así, la presencia y extensión de las fisuras se marcarían con números, del 1 al 9, cada uno de los cuales significaría una estructura anatómica distinta. Sobre esta clasificación, en 1998, Smith y cols. propusieron una modificación que permitía detallar más específicamente las fisuras labiales y añadieron un código específico para las fisuras palatinas submucosas (Smith y cols., 1998). Además, debido a la reducción de la numeración, que abarca únicamente del 1 al 6, las fisuras del lado derecho se registran con el número correspondiente, mientras que si se localizan en el lado izquierdo se añade una comilla.

En nuestro grupo de investigación, la clasificación que nos resulta más clarificadora es la modificación de Silva Filho y cols. (1992) sobre la clasificación de Spina (Spina, 1973). El motivo es la referencia fundamental del foramen incisivo en la división del paladar, primario y secundario, incluyendo criterios embriológicos. Los distintos grupos y formas que contempla esta clasificación están recogidos en la Tabla 1 y la Figura 9.

Grupo I Fisuras preforamen incisivo	Unilateral	Derecha	Completa
			Incompleta
		Izquierda	Completa
			Incompleta
	Bilateral		Completa
			Incompleta
Mediana		Completa	
		Incompleta	
Grupo II Fisuras transforamen incisivo	Unilateral	Derecha	
		Izquierda	
	Bilateral		
Grupo III Fisuras Postforamen incisivo	Mediana		
	Completa		
	Incompleta		

Tabla 1. Clasificación de las fisuras palatinas de Spina y cols. (1972), modificada por Silva Filho y cols. (1992). Divide las fisuras labiopalatinas en tres grupos: (I) Fisuras preforamen incisivo, que involucran sólo al paladar primario; (II) Fisuras transforamen incisivo, que involucran al paladar primario y secundario y (III) Fisuras postforamen incisivo, que afectan al paladar secundario exclusivamente.

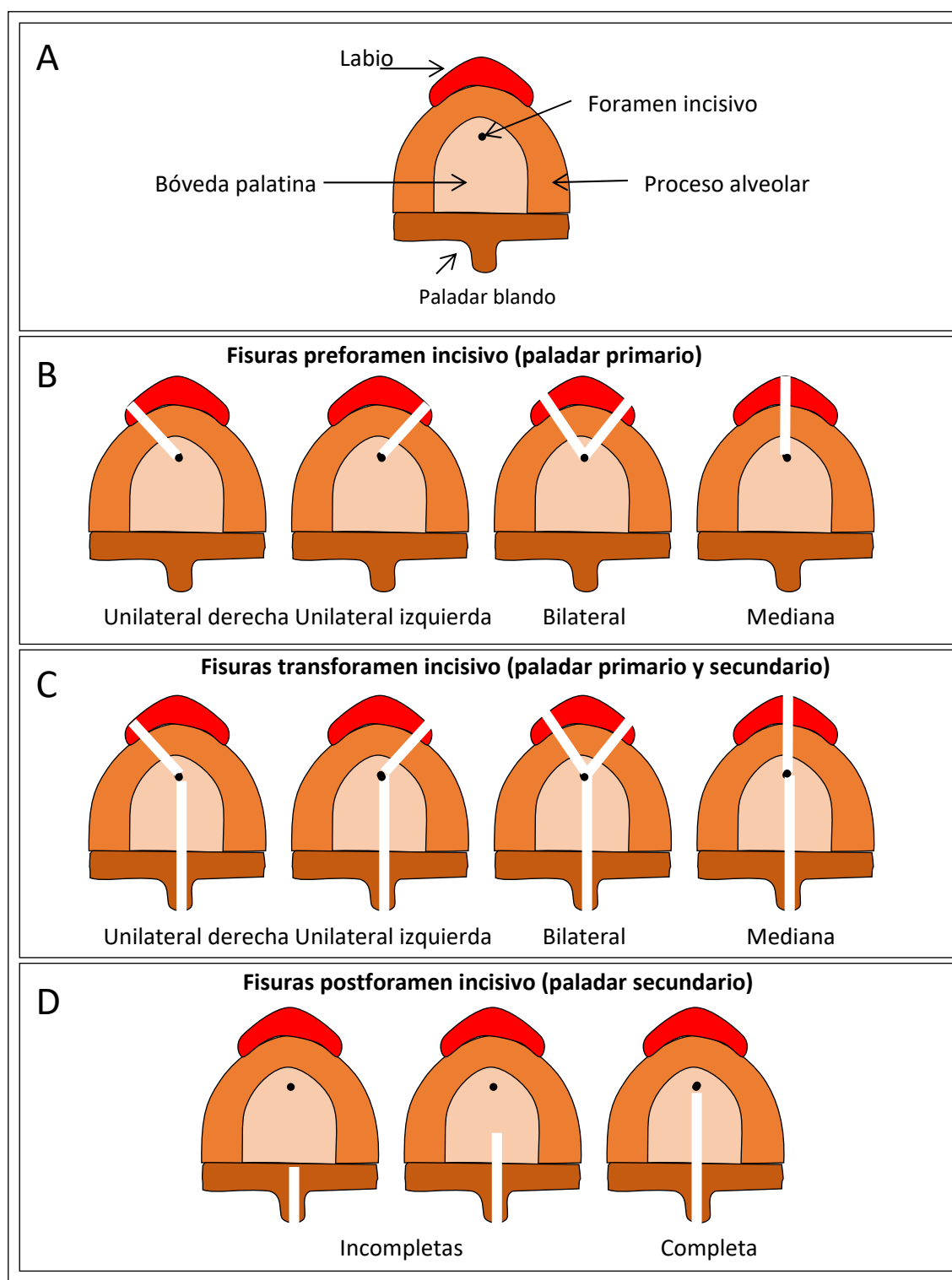


Figura 9. Tipos de fisuras labiopalatinas según la clasificación de Spina y cols. (1972). Tomado y adaptado del libro "Fisuras Labiopalatinas: Uma Abordagem Interdisciplinar" (Silva Filho y cols., 2007). A| Esquema del paladar con las principales estructuras anatómicas tenidas en cuenta en esta clasificación. B| Tipos de fisuras que sólo afectan al paladar primario (preforamen). C| Fisuras que afectan tanto al paladar primario como al secundario (transforamen). D| Fisuras que únicamente afectan al paladar secundario (postforamen).

Las fisuras labiopalatinas en la especie canina (*Canis lupus familiaris*)

En cuanto a la especie canina (*Canis lupus familiaris*), en 2017 se publicó una clasificación numérica sencilla con los fenotipos más frecuentes de fisuras, utilizada desde 1967 en hospitales de América Latina, con la finalidad de favorecer la comunicación entre investigadores de distintas áreas, dado que estos animales suponen un excelente modelo de estudio, no sólo para ensayos quirúrgicos sino para estudios genéticos y genómicos sobre este tipo de malformaciones (Figura 10) (Moura y Pimpão, 2017). Además, como se ha explicado anteriormente, en los seres humanos la etiología de las fisuras incluye factores ambientales y genéticos –incluidos fármacos, virus y mutaciones genéticas (Dixon y cols., 2011)–; y los canes, además de compartir gran parte del genoma con los seres humanos, también comparten los mismos entornos. Por tanto, al igual que ocurre con otras malformaciones, los estudios en ambas especies se complementan y ayudan a mejorar la comprensión de las fisuras en general.

Este sistema, llamado LAHS (por sus siglas en inglés: L, labio (*Lip*); A, apófisis alveolar (*Alveolus*); H, paladar duro (*Hard palate*); S, paladar blando (*Soft palate*), promulga simplicidad, objetividad, rapidez de manejo y fácil memorización. Básicamente, el sistema LAHS es una clasificación morfológica y numérica basada en la embriogénesis de las estructuras implicadas. El fracaso en el cierre de cada una de las zonas y la severidad del defecto, en cuanto a longitud, se codifican a través de un sistema de varios dígitos, lo que genera un código para cada caso, separado en cuatro bloques mediante guiones, representando ordenadamente cada una de las zonas (L-A-H-S). En cada uno de estos cuatro bloques, dos dígitos identifican los lados derecho e izquierdo, de modo que una numeración con dos ceros (00) supondría una condición normal y, por tanto, un espécimen completamente sano se codificaría como 00-00-00-00. En caso de fisura en cualquiera de las distintas estructuras/zonas (L, A, H o S), se utilizan puntuaciones que van de 1 a 3 para indicar la gravedad o longitud de la misma, siendo 3 la puntuación más alta, pudiendo presentar distinta gravedad a derecha e izquierda. Así, si la fisura es sólo unilateral, uno de los dos dígitos del par será 0. Además, los casos de formas medianas (las que aparecen en la línea media) se representan mediante un sólo dígito en el bloque correspondiente. En la Figura 10 se muestran distintos ejemplos de fisuras con una breve descripción y el código de diagnóstico de este sistema LAHS. En general, resulta un método fácil. Sin embargo, puede haber algunas dificultades con las formas más raras (por ejemplo, la fisura palatina submucosa, fisuras discontinuas, microfisuras, o la llamada banda de Simonart –un puente de unión a nivel del labio que une los bordes lateral y medial de la fisura evitando una deformidad completa del mismo–). Entre estas

formas menos frecuentes también se encuentra la fisura palatina mediana, que supone una estrecha fisura en la línea media. En estos casos, las mitades derecha e izquierda del paladar no están unidas al tabique nasal, sino que se encuentran próximas entre sí (Figura 10E). Sin embargo, cuando la fisura palatina es unilateral el tabique nasal sí se une al lado no fisurado (Figura 10G). Por su parte, la fisura palatina bilateral presenta ambas partes, derecha e izquierda, claramente separadas entre sí y del tabique nasal – que puede estar casi ausente en los casos más graves– (Figura 10H). En cualquier caso, las formas raras deben describirse en un apartado especial de observaciones o utilizando números adicionales (Moura y Pimpão, 2017).

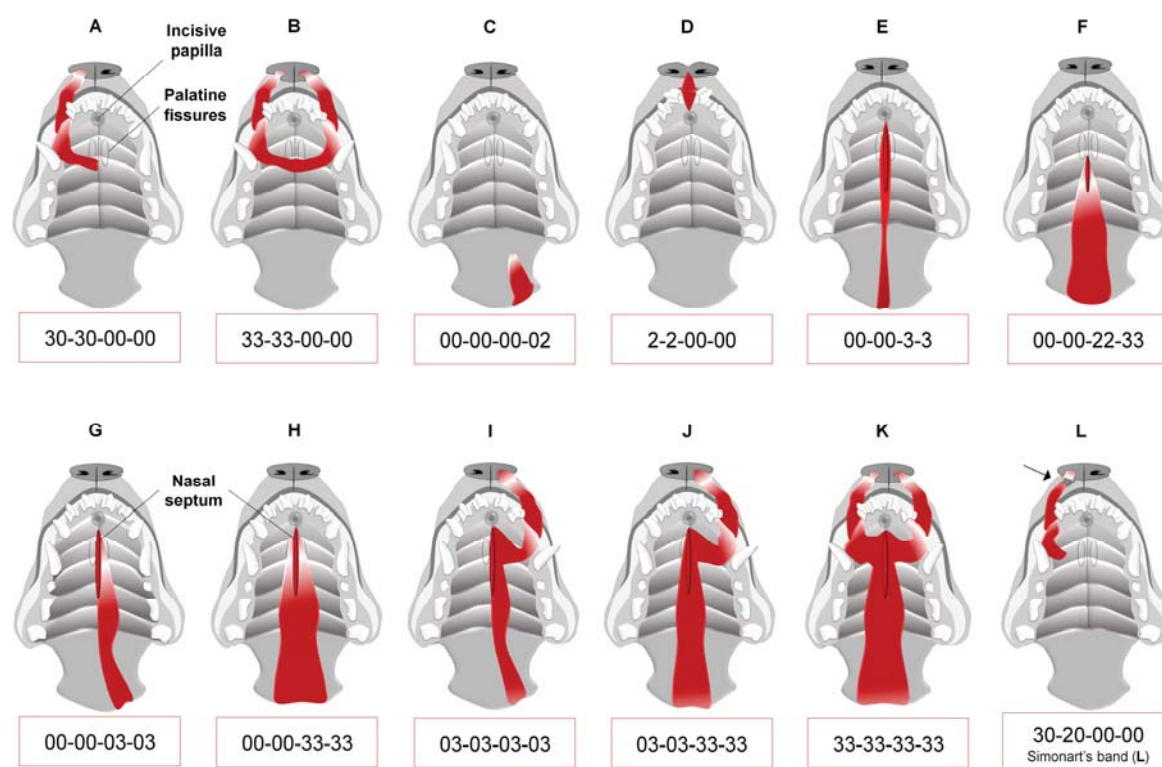


Figura 10. Ejemplos de fisuras labiopalatinas en la especie canina con la codificación del sistema LAHS. Tomado de Moura y Pimpão, 2017. Las ilustraciones muestran la dentición temporal. A| Fisura unilateral derecha en labio y alvéolo, grado 3; B| Fisura bilateral en labio y alvéolo, grado 3; C| Fisura unilateral izquierda en el paladar blando, grado 2; D| Fisura medial en labio y alvéolo (poco común), grado 2; E| Fisura medial en el paladar duro y blando, grado 3; F| Fisura bilateral en el paladar duro, grado 2, y Fisura bilateral en el paladar blando, grado 3; G| Fisura izquierda unilateral en el paladar duro y blando, grado 3. Nótese el tabique nasal unido a la mitad derecha del paladar. H| Fisura bilateral en paladar duro y blando, grado 3; I| Fisura izquierda unilateral en todas las áreas, grado 3; J| Fisura unilateral izquierda en labio y alvéolo y Fisura bilateral en paladar duro y blando, grado 3; K| Fisura bilateral en todas las áreas, grado 3; L| Fisura derecha unilateral con banda de Simonart en el labio (flecha), grado 3; y Fisura derecha unilateral en el alvéolo, grado 2.

Globalmente, las fisuras son los defectos congénitos más frecuentes también en los perros, especialmente en las razas braquicefálicas (Bannasch y cols., 2010; Roman y cols., 2019). En cualquier caso, es importante destacar que la incidencia de fisuras en los perros varía significativamente entre las distintas razas y varía mucho, también, dependiendo del fenotipo –labial, palatina y/o labiopalatina– (Roman y cols., 2019). Así,

en general, la forma más frecuente en perros es la fisura palatina aislada (Peralta y cols., 2017), aunque no en todas las razas (Roman y cols., 2019). Por último, también se ha evidenciado que las fisuras orofaciales son más comunes en los perros de pura raza en comparación con perros mestizos (Roman y cols., 2019; Freiburger y cols., 2021).

El modelo experimental de perro Pachón Navarro

Como se ha mencionado con anterioridad, el perro supone un modelo muy valioso para estudios genéticos y genómicos relacionados con las fisuras orofaciales (Richtsmeier y cols., 1994; Kemp y cols., 2009; Moura y cols., 2012; Wolf y cols., 2014, 2015). Además, también se ha utilizado ampliamente para el desarrollo de avances quirúrgicos destinados a estas anomalías (Liang y cols., 2005; Tibesar y cols., 2005; Wang y cols., 2006; Ophof y cols., 2007, 2008; Aoki y cols., 2010; Yuanzheng y cols., 2015), aunque paralelamente también se han empleado otros modelos animales de distintos tamaños como conejos (Menezes y cols., 2009; Wysocki y cols., 2011; Liu y cols., 2021), gatos (Freng y Voss, 1982a, 1982b) y primates (Chierici y cols., 1970). En la mayoría de estos estudios, los animales se han utilizado como modelos de fisuras no congénitas –es decir, que se han emulado los defectos creándolos quirúrgicamente, para poder ensayar después las distintas alternativas de tratamiento (Liu y cols., 2000; Liang y cols., 2005; Tibesar y cols., 2005; Wang y cols., 2006; Aoki y cols., 2010)–. Este tipo de procedimientos quirúrgicos para crear fisuras en animales sanos son muy controvertidos no sólo por motivos éticos (Campbell, 1997; Cramer, 1998), sino por su falta de validez a la hora de evaluar adecuadamente el crecimiento craneofacial posterior al tratamiento, debido a la intervención previa generadora del defecto. De hecho, en la especie canina, hasta la fecha y hasta donde llega nuestro conocimiento, nuestro perro Pachón Navarro es el único establecido como modelo de fisura palatina congénita para el ensayo experimental de nuevas alternativas de tratamiento (Martínez-Álvarez y cols., 2013). Únicamente tenemos constancia de un estudio que emplea como modelo experimental a cuatro perros con fisura palatina congénita para analizar el papel del vómer en el crecimiento maxilar (Latham y cols., 1975). A nivel de otras especies, recientemente sí se ha descrito un nuevo modelo con fisura palatina congénita, no espontánea, en conejos de Nueva Zelanda, a partir de la inducción del defecto con un teratógeno conocido: la dexametasona, inyectada intramuscularmente a las hembras gestantes (Liu y cols., 2021).

Reconocimiento oficial de la raza Pachón Navarro

El Pachón Navarro, o perdiguero navarro, es el perro de muestra conocido más antiguo. Pertenece al tronco original de perros de punta nacidos en la Península Ibérica, y de él se tienen datos e iconografía desde el siglo XIII en adelante (Contera, 2015). Utilizado como perro de caza desde la época musulmana, su uso se difundió, durante los siglos XIV y XV, entre las familias nobles francesas. Sin embargo, no fue hasta la llegada de los Borbones al trono español cuando adquirieron su mayor difusión en toda Europa. De hecho, pintores ilustres como Goya, así como Bayeu y Maella, salpicaron con numerosos pachones sus escenas de caza en sus creaciones de arte costumbrista (Contera, 2015).

En el momento de la fundación de la Real Sociedad de Fomento de las Razas Caninas de España, la raza Pachón Navarro fue ensalzada y reconocida por la Real Sociedad de Cazadores de Madrid. Además, fue premiada en la primera exposición de esta sociedad, en 1911. Sin embargo, en los años sesenta del pasado siglo, la raza se dio prácticamente por desaparecida debido, principalmente, a la ausencia de criadores, pero también por la reiterada ausencia de exposiciones, la escasez de ejemplares y, además, la inconexión entre ellos, dado que no existía un estándar o patrón racial. Años más tarde, en 1979, con la creación de la nueva Comisión de Razas Caninas Españolas se promueve la operación "RECU-PACHÓN", con el objetivo de localizar el máximo número de ejemplares para la recuperación y conservación del Pachón Navarro. Gracias a este ambicioso proyecto, en 1991 la revista "Perros de Caza" editó un número especial titulado "Un perro para cazadores", dedicado al Pachón Navarro y firmado por Carlos Contera.

El Círculo de Cazadores y Criadores de Pachón Navarro, fundado en 2002 por reconocidos cazadores y apasionados amantes de estos perros, es una asociación que pretende, como su principal objetivo, promover el conocimiento de la raza, que sea utilizada entre los cazadores y, sobre todo, el establecimiento del patrón racial de trabajo y de la morfología para su oficialización, con arreglo a la normativa de razas caninas. Más adelante, en octubre de 2003, aprobaron en su Junta el modelo de patrón racial morfológico vigente, así como el estándar de trabajo. De este modo, en 2005 nace la primera camada registrada en el Registro de Razas Caninas (RRC), y en 2006 el Gobierno de Navarra publica en su Boletín Oficial de Navarra (número 115, de 25 de septiembre) la Orden Foral 270/2006 con el patrón racial de la raza, siendo la primera vez que un texto de carácter oficial registra una raza canina española con los aspectos morfológicos y funcionales exigidos. Asimismo, también se publica un reglamento a

seguir en pruebas de trabajo, y los requisitos para los registros en el libro de orígenes de la raza (B.O.N., 2006).

Hoy en día, "Alajú" es la marca registrada de cría de pachones navarros y, desde 1992, publica las principales aptitudes funcionales de la raza. Además, desde 1999, el perro Pachón Navarro tiene su Web en internet: www.pachonnavarro.com (Contera y Contera, 1999).

Principales características de perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita

Entre los aspectos más destacables de esta raza, el perro Pachón Navarro (Figura 11A) tiene la particularidad de presentar una frecuencia de entre el 15-20% de fisura de labio acompañada o no de fisura palatina (Figura 11B). El tipo de fisura labiopalatina que presenta esta raza es variado y tiene tendencia a darse, en mayor medida, en los individuos machos. Además, puede acompañarse del rasgo "nariz partida" (Figura 11C), lo que supone una división en mayor o menor grado de la trufa o nariz del perro. Generalmente ocurre en individuos de perfil recto o cóncavo con ejes craneofaciales convergentes o paralelos (Contera y Contera, 2011).

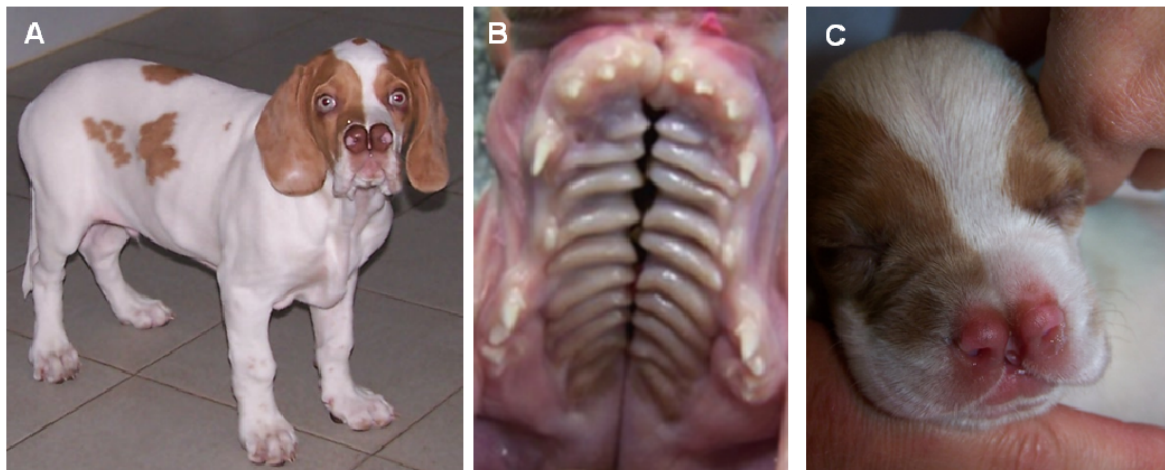


Figura 11. Perros de la raza Pachón Navarro con fisura labiopalatina y nariz partida. A| Ejemplar de perro Pachón Navarro con fisura palatina. B| Fisura palatina mediana transforamen completa presentada por este individuo. C| Detalle de la trufa de un cachorro Pachón Navarro con "nariz partida".

Los perros fisurados generalmente mueren en las primeras 48 horas de vida. En primer lugar, porque son rechazados por la madre, pero también porque su succión se ve dificultada por el defecto y porque es muy fácil que se produzca en ellos neumonía por aspiración. El desarrollo de una técnica de alimentación para mamíferos con fisura palatina congénita, patentada y publicada por miembros del equipo de investigación fundado por la profesora Concepción Martínez Álvarez (Grupo de Investigación UCM

920202), ha permitido hacer de este animal un modelo experimental excelente para el estudio de la fisura palatina congénita (Martínez-Sanz y cols., 2011). Esta técnica de alimentación, basada en el uso de tetinas individualizadas y prótesis flexibles, nos ha permitido realizar el ensayo de un tratamiento experimental, mínimamente invasivo, al que denominamos técnica de Inyección/Adhesión (Martínez-Álvarez y cols., 2013). Asimismo, esto nos ha permitido realizar el riguroso análisis del crecimiento del complejo nasomaxilar que presentamos en esta Tesis Doctoral, comparando perros sanos, de paladar normal, con perros fisurados no operados y operados con la técnica convencional y la técnica de inyección/adhesión. El objetivo es hacer un seguimiento longitudinal de los efectos de los dos tratamientos sobre el crecimiento nasomaxilar, sin incluir entre los modificantes de dicho desarrollo otros factores que no sean la propia malformación y el tratamiento aplicado.

Tratamiento de la fisura palatina

Debido a su complejidad, el tratamiento de las fisuras supone la participación de numerosos profesionales sanitarios de distintas especialidades. De hecho, la Organización Mundial de la Salud recomienda dar soporte a todas las necesidades del paciente (WHO, 2004) incluyendo, además de las cirugías correctivas, otros aspectos como:

- Apoyo emocional y consejo genético en la etapa prenatal y neonatal.
- Cuidados específicos en la alimentación del recién nacido.
- Tratamiento ortopédico/ortodóncico.
- Terapia del lenguaje/logopedia.
- Tratamientos otorrinolaringológicos.
- Estudio genético y análisis del desarrollo pediátrico (por las posibles malformaciones asociadas).
- Apoyo emocional al paciente y sus padres durante el tiempo necesario.
- Cuidados odontológicos de por vida.

En España, aunque existen diferentes protocolos dependiendo de cada hospital, la secuencia de tratamiento más utilizada para las fisuras labiopalatinas es la siguiente (González-Landa y Sánchez-Ruiz, 2003):

- Cirugía del labio (queiloplastia) a la edad de 1-3 meses. El momento de realización de la cirugía se decide en función de distintos parámetros como el peso, el estado nutricional y otras condiciones generales de la salud del bebé. *Grosso modo*, las técnicas se basan en colgajos para reparar la hendidura. Si procede, también se suele incluir la corrección primaria de la deformidad nasal asociada, por lo que, en ese caso, la denominación más apropiada sería queilorrinoplastia.
- Ortopedia prequirúrgica para la reorientación de los hemipaladares previa a la cirugía del paladar (palatoplastia), dependiendo del centro.
- Palatoplastia, en un intervalo de edad de entre 6 meses y 1 año, con estafilorrafia del velo del paladar en uno o dos tiempos.
- Control logopédico (desde el primer año de vida) y valoración de la función velar a los 3 años.
- Control ortodóncico y ortopedia prequirúrgica (dependiendo del centro) e inicio del tratamiento ortodóncico con la erupción del primer molar (~6 años).

- Control odontopediátrico, con selladores de fisuras y fisuras en los primeros molares permanentes para prevenir lesiones de caries.
- Cirugía de la fisura alveolar (gingivoperiostoplastia), si procede, a la edad de 6-8 años en niñas u 8-10 años en niños. El momento de mayor éxito para el injerto óseo en esta zona coincide con un desarrollo de la raíz del canino superior de 2/3, aproximadamente.
- Posibles tratamientos de secuelas, a los 14-16 años en niñas o 16-18 años en niños. Para la cirugía ortognática correctiva de secuelas óseas (clase ósea) se espera al final del crecimiento.

En relación con el término palatoplastia, es importante precisar que incluye, de forma genérica, cualquier técnica quirúrgica que tenga como finalidad tratar la comunicación oronasal propia de una fisura palatina. Como dato histórico reseñable, destacamos que una de las primeras palatoplastias de las que se tienen datos fue llevada a cabo por el dentista LeMonnier, hacia el 1760 (revisado en Sadove y cols., 2004). Brevemente, pese a que se han descrito numerosas técnicas, los principios y objetivos fundamentales son los siguientes (Rohrich y cols., 2000): conseguir el cierre del defecto, crear una buena anatomía para que se desarrolle correctamente el habla y tratar de minimizar las posibles alteraciones futuras en el desarrollo maxilar y la deformidad dentoalveolar. Tal y como hemos comentado previamente, el momento de realización de la palatoplastia varía según el centro sanitario donde se lleve a cabo. La controvertida creencia de que la palatoplastia ocasiona retrusión maxilar y maloclusión (revisado en Sadove y cols., 2004) ha llevado a los cirujanos a retrasar la intervención lo más posible, dentro de un orden. Sin embargo, el cierre de la comunicación no puede retrasarse demasiado debido a las consecuencias que se derivan de esta malformación y a su relación estrecha con el desarrollo del habla, por lo que, como ya se ha comentado, lo ideal es realizarla a los 6-12 meses de vida (Rohrich y cols., 2000). Por último, conviene destacar que la incidencia de fístulas palatinas después de la palatoplastia primaria puede llegar a ocurrir hasta en un 34% de los casos, dependiendo del tamaño inicial del defecto, de la técnica quirúrgica e, incluso, de los cirujanos que la realicen. El 87% de estas fístulas se presentan en el paladar duro (Cohen y cols., 1991). Otras complicaciones que pueden hacer necesaria la reintervención quirúrgica u otros tratamientos adicionales son: incompetencia velofaríngea, úvula bífida, alteraciones del habla, otitis del oído medio y problemas ortodóncicos de crecimiento y oclusión (revisado en Sadove y cols., 2004).

Palatoplastia convencional en el perro Pachón Navarro

La palatoplastia convencional llevada a cabo en nuestros perros fisurados con el objetivo de compararla con la técnica experimental de Inyección/Adhesión fue llevada a cabo en la semana 10 (Martínez-Álvarez y cols., 2013). Para ello, se realizaron dos colgajos mucoperiosticos pediculados del paladar (Figura 12). A continuación, se procedía al despegamiento del colgajo hasta el pedículo vasculonervioso y al despegamiento de la mucosa nasal en el borde medial de la fisura (Figura 12B y 12C). De esta manera quedaba expuesto el hueso en cada uno de los hemipaladares (Figura 12C). Posteriormente, los colgajos se aproximaban a la línea media, reposicionándolos y suturando los bordes en dos planos, uno nasal (Figura 12D) y otro oral (Figura 12E). En la porción anterior y lateral del paladar, el hueso quedó desnudo de epitelio y periostio (Figura 12E). En el paladar blando no se llevó a cabo ninguna intervención.

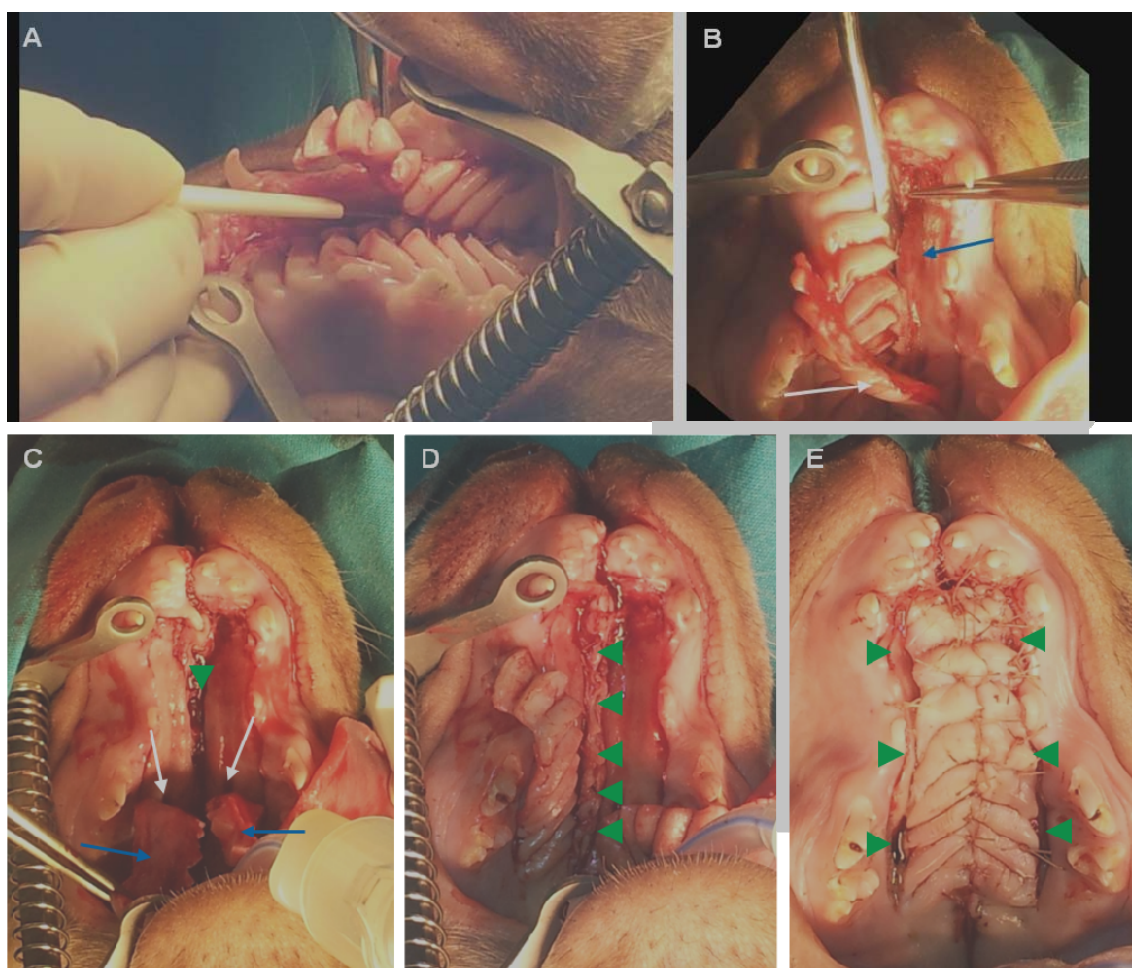


Figura 12. Técnica de palatoplastia convencional llevada a cabo en el perro Pachón Navarro. A| Incisión y despegamiento del colgajo mucoperiostico palatino izquierdo de un individuo con fisura transforamen mediana completa de 10 semanas de edad. B| Despegamiento del colgajo en el plano nasal. Se observa el colgajo mucoperiostico oral elevado (flecha blanca) y el hueso palatino (flecha azul). C| Aspecto del paladar tras el levantamiento de los colgajos. Obsérvese la mucosa nasal (punta de flecha verde), los colgajos elevados (flechas azules) y la emergencia de la arteria y el nervio palatino posterior (flechas blancas). D| Sutura del plano nasal. E| Aspecto final del paladar tras la sutura de los colgajos palatinos. Obsérvese las zonas laterales que quedan con hueso expuesto (puntas de flecha verdes). Tomado de Paradas-Lara, 2016.

Tratamiento con la técnica de Inyección/Adhesión en el perro Pachón Navarro

Como se ha mencionado con anterioridad, durante años varios investigadores han tratado de ofrecer una alternativa a la palatoplastia convencional para corregir el paladar hendido. En el caso de nuestro grupo de investigación, en 2013 publicamos la técnica experimental de Inyección/Adhesión que, hasta donde llega nuestro conocimiento, de todos los trabajos publicados hasta ahora es la única que emplea animales portadores de fisura palatina congénita con una alimentación similar a la de cualquier otro individuo sano (Martínez-Álvarez y cols., 2013). Por el contrario, en otros trabajos se han empleado técnicas de alimentación basadas en el uso de sondas orogástricas (Tolwani y cols., 2004). Sin embargo, estas sondas, además de requerir atención especializada por parte de personal de enfermería, frecuentemente conllevan complicaciones clínicas importantes como neumonías por aspiración o infecciones de las vías respiratorias (Johnston y cols., 2001; Hennwood Labradores, 2009). Por otro lado, siempre comprometen el desarrollo neuromuscular del área orofacial debido a la falta de succión y/o masticación por parte de los animales (Sperber y Sperber, 2001). Como ya hemos comentado, nosotros, para poder llevar a cabo nuestros trabajos con el modelo canino de la raza Pachón Navarro, ideamos un nuevo método de alimentación basado en tetinas individualizadas –durante el periodo de lactancia– y, después del destete, empleando prótesis removibles blandas –obturadoras de la fisura–, sujetas por medio de tiras adhesivas (Martínez-Sanz y cols., 2011). Así, demostramos, en comparación con las sondas orogástricas, que nuestra técnica minimiza el riesgo de aspiración pulmonar, reduce eficazmente las infecciones de vías respiratorias y, lo que es más importante, no interfiere ni con la succión ni con la masticación normal del animal (Martínez-Sanz y cols., 2011). De hecho, este fue el método utilizado en todos nuestros perros de la raza Pachón Navarro portadores de fisura palatina congénita y que nos permitió ensayar con éxito la técnica de I/A.

Brevemente, la técnica de I/A supone un procedimiento en dos fases. El primero (la inyección) consiste precisamente en la inyección subperióstica de un biomaterial en gel –como *carrier* de rhBMP-2– en los bordes de la fisura. Posteriormente, en una segunda fase, la adhesión de los mismos se lleva a cabo mediante sutura convencional, con un refrescamiento previo de la mucosa. La primera fase del procedimiento se lleva a cabo en la 6ª semana de vida de los cachorros (Figuras 13A y 13B). Para la inyección, la aguja de tipo Abbocath™ se hace avanzar paralela al margen medial para introducir poco a poco, durante el recorrido de retirada, unos 0,7-1,2 mL del gel osteoinductor (Figura 13C). Cuatro semanas más tarde, en la 10ª semana de vida de los cachorros, la formación de

hueso se hace evidente de modo que el crecimiento de los hemipaladares logra aproximarlos, y es entonces cuando se lleva a cabo la segunda parte del tratamiento (la adhesión). Así, de una manera relativamente sencilla y poco cruenta, se realiza el refrescamiento de la mucosa en los bordes de la fisura con ayuda de un bisturí (Figura 13D), retirándose poco más de 1-2 mm de grosor de tejido (Figura 13E). Para finalizar, los bordes sangrantes se suturan de un modo similar a la sutura final de la palatoplastia convencional, pero sin ningún tipo de tensión (Figuras 13F-H).

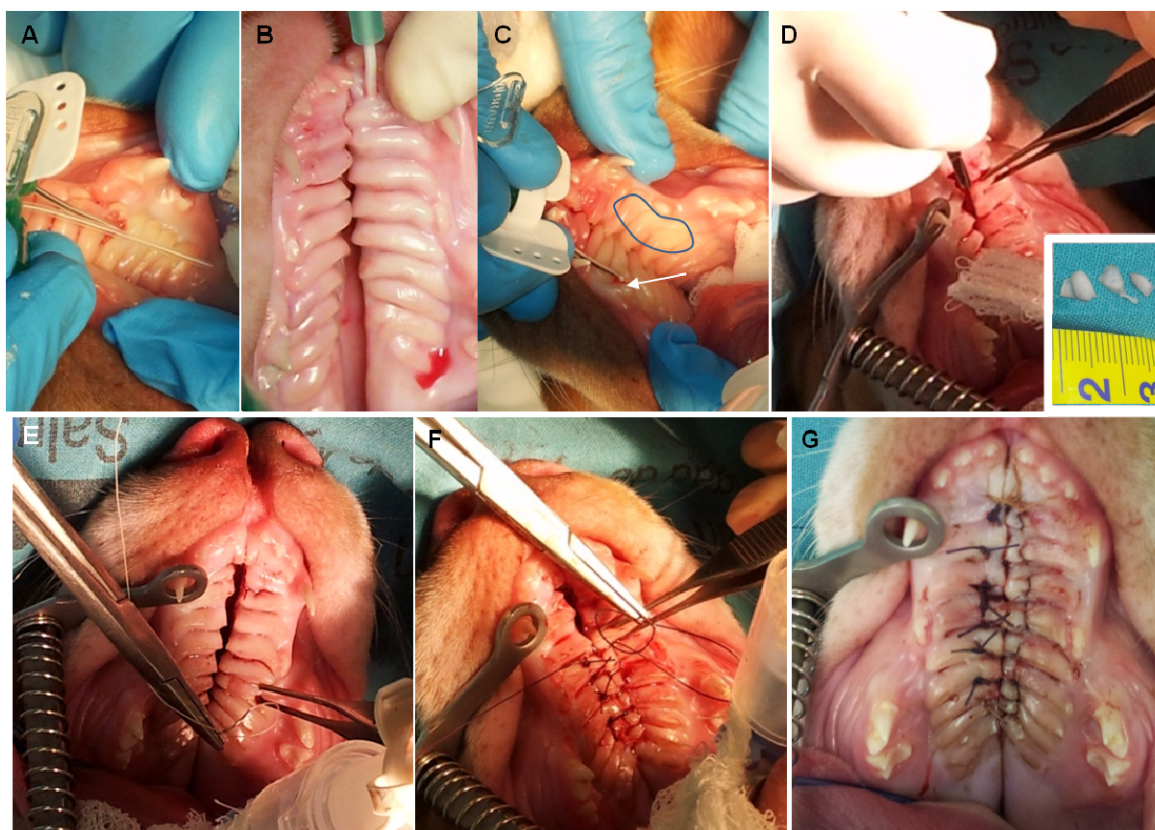


Figura 13. Técnica de Inyección-Adhesión llevada a cabo en el perro Pachón Navarro. A| Comprobación con cánula de la profundidad de la inserción. B| Inserción subperióstica de la cánula en el hemipaladar izquierdo de un individuo con fisura transforamen mediana completa de 6 semanas de edad. C| Inyección del gel con la cánula en este caso en el hemipaladar derecho. Se observa la salida del gel en el punto de inyección (flecha) y la reacción de leve isquemia en el hemipaladar ya inyectado (área contorneada). D| Refrescamiento de los bordes de la fisura en la semana 10 de vida del cachorro. Fragmentos mucosos retirados (inserto en C). E| Inicio de la sutura de los bordes ya refrescados. F| Sutura en puntos de colchonero de los bordes mucosos de la fisura. G| Aspecto inmediato del paladar tras el tratamiento. Tomado de Paradas-Lara, 2016.

Esta técnica resultó mucho menos cruenta y se correlacionó con un mejor postoperatorio al compararla con la palatoplastia convencional. Asimismo, los paladares tratados con la técnica de Inyección/Adhesión no presentaron fístulas oronasales, contrariamente a los perros tratados con palatoplastia convencional, que sí las desarrollaron. Además, a partir de un estudio piloto con medidas sobre modelos de escayola de los perros y trazados cefalométricos sobre radiografías laterales de cráneo permitió sugerir una mejora en el

crecimiento maxilofacial a largo plazo (Martínez-Álvarez y cols., 2013; Paradas-Lara y cols., 2014; Paradas-Lara, 2016), lo que supuso el punto de partida de esta nueva Tesis Doctoral.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Las fisuras orofaciales ocurren en las primeras semanas de la gestación, pudiendo aparecer en cualquier mamífero y, globalmente, muestran una gran variabilidad de formas clínicas. En conjunto, suponen las malformaciones congénitas más frecuentes, y suponen un fracaso en el desarrollo del complejo nasomaxilar, afectando, en distintos grados, a los mecanismos de adhesión y fusión de los primordios que forman el tercio medio de la cara, como el labio y/o el paladar, impidiendo su correcta formación y la separación de la boca y las fosas nasales (Mossey y cols., 2009).

Habitualmente, estas alteraciones suelen corregirse quirúrgicamente a temprana edad, aunque en muchas ocasiones precisan varias intervenciones, además de tratamientos adicionales de ortodoncia, y logopedia en pacientes humanos. Actualmente, dependiendo de las características de cada paciente, se utilizan diversas técnicas quirúrgicas que persiguen, en función de las necesidades, la corrección de la integridad del labio superior y/o el cierre de la comunicación entre las cavidades oral y nasal. De hecho, se han descrito multitud de queiloplastias y palatoplastias en función de su mayor conveniencia para cada defecto concreto. Sin embargo, en relación con el paladar, básicamente todas incluyen la creación de dos colgajos mucoperiosticos extraídos de la fibromucosa palatina (respetando su pedículo vasculonervioso posterior), que se aproximan a la línea media para poder ser suturados, tanto en el plano nasal como en el plano oral (Berkowitz, 2013).

La palatoplastia así entendida ha sido considerada por muchos autores la responsable del retraso en el crecimiento del maxilar, de su retrusión y de la maloclusión dentaria observables durante la adolescencia en los afectados (Sadove y cols., 2004). En este sentido, se han descrito alteraciones morfológicas a nivel del maxilar (Liao y cols., 2010), de la base del cráneo (Liu y cols., 2011) y de las arcadas dentarias (Schliephake y cols., 2006) en los pacientes fisurados operados en comparación con pacientes fisurados sin tratar y población sana. Otros autores, sin embargo, han apoyado la hipótesis de que la propia fisura per se es causante de este defecto del crecimiento y afirman que ocurre independientemente del tratamiento (Yoshida y cols., 1992, Diah y cols., 2007). No obstante, estos estudios están basados en casuísticas escasas y poco homogéneas, debido esencialmente al problema ético que impide dejar pacientes sin intervenir, lo que mantiene abierta la controversia.

Con el fin de arrojar luz en este debate, nuestro grupo de investigación puso a punto un modelo experimental de fisura palatina en perro Pachón Navarro, que presenta fisura labiopalatina espontánea con una frecuencia de entre el 15 y el 20% de los cachorros (Martínez-Sanz y cols., 2011). La gran ventaja que presenta este modelo canino es su homogeneidad (en su mayoría desarrolla fisura mediana completa), su accesibilidad y manejo para la cirugía, así como la posibilidad, si se desea, de mantener a los animales fisurados sin operar hasta la edad adulta. Empleando este modelo desarrollamos una novedosa técnica mínimamente invasiva para el tratamiento del paladar hendido, denominada de Inyección/Adhesión (Martínez-Álvarez y cols., 2013), menos cruenta que la palatoplastia convencional y que no generaba cicatrices laterales, aportando una perspectiva diferente al tratamiento.

En un estudio preliminar que comparaba el crecimiento de nuestros perros empleando cuatro grupos de estudio, dos grupos sin tratamiento –uno control de paladar normal y otro fisurado– y otros dos grupos fisurados más, sometidos a tratamiento, –uno con palatoplastia convencional y otro con la técnica de Inyección/Adhesión–, observamos importantes alteraciones relacionadas con el complejo nasomaxilar (Paradas-Lara y cols., 2014; Paradas-Lara, 2016).

Todo esto nos llevó a considerar la realización de la presente Tesis Doctoral, que muestra un estudio en el que se ha dado un paso más allá, llevando a cabo un exhaustivo análisis cuantitativo del complejo nasomaxilar –de los cuatro grupos citados–, empleando estudios tomográficos completos de todos los especímenes y definiendo variables de medición que ofrecen resultados más precisos y fiables a fin de determinar las verdaderas consecuencias de los tratamientos de la fisura palatina sobre la morfología ósea.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Cuantitativamente, mediante análisis y mediciones en tomografías computarizadas, los huesos del paladar hendido del perro Pachón Navarro sin operar crecen menos que los del perro control de la misma raza, siendo su complejo nasomaxilar más pequeño. Con respecto al crecimiento de los huesos del paladar del perro con paladar hendido sin operar, el tratamiento con palatoplastia convencional empeora más el crecimiento óseo del mismo que el tratamiento con la técnica inyección/adhesión. El crecimiento del complejo nasomaxilar del perro con paladar hendido no se ve afectado por la técnica quirúrgica empleada para el cierre del mismo.

Como consecuencia, los objetivos concretos de este estudio son:

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen diferencias significativas en el crecimiento y posición de los huesos del paladar y complejo nasomaxilar de perros Pachón Navarro de paladar normal y paladar hendido sin operar, operado con palatoplastia convencional y con técnica de Inyección/Adhesión, mediante la toma de mediciones y análisis en tomografías computarizadas (TCs) obtenidas a lo largo de su desarrollo postnatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Mediante mediciones y análisis de los TCs de los cuatro grupos de perros Pachón Navarro, obtenidos en las semanas 5, 20 y 41 de vida de los cachorros:

- 1.- Comparar la anchura del paladar óseo y de cada hemipaladar óseo, a nivel incisivo, canino, premolar y molar.
- 2.- Comparar la anchura de la hendidura palatina ósea y de los defectos óseos laterales y superposiciones óseas, en su caso, a nivel incisivo, canino, premolar y molar.
- 3.- Comparar la inclinación de las apófisis alveolares del hueso maxilar, mediante la medición de los ángulos que forman con el plano medio nasopalatino, a nivel incisivo, canino, premolar y molar.

- 4.- Comparar la inclinación de las apófisis palatinas del hueso maxilar y lámina horizontal del palatino mediante la medición de los ángulos que forman con el plano medio nasomaxilar, a fin de determinar la presencia de malposición de las mismas, a nivel premolar y molar.
- 5.- Comparar la longitud del paladar óseo.
- 6.- Comparar la longitud de la hendidura palatina ósea y de los defectos óseos laterales y superposiciones óseas.
- 7.- Comparar la altura del vómer, a nivel canino y premolar.
- 8.- Comparar la altura de la cavidad nasal, a nivel canino, premolar y molar.
- 9.- Comparar la anchura de la cavidad nasal, a nivel canino, premolar y molar.
- 10.- Comparar la longitud de la cavidad nasal.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales del estudio

Este estudio se ha realizado en un modelo experimental de perro de la raza Pachón Navarro. Se trata de una raza que, con la técnica de alimentación adecuada (Martínez-Sanz y cols., 2011), puede ser empleada como modelo de estudio del paladar hendido congénito, ya que presenta de forma espontánea una incidencia de entre el 15% y el 20% de fisura de labio y/o fisura palatina (Contera y Contera, 2011), con escasa variabilidad en la tipología de la malformación, predominando la fisura mediana, tanto postforamen incisivo como transforamen incisivo completa.

Los veinte animales objeto de estudio procedieron, tanto de cesión por parte de Alajú© Zootecnia S.L. (Olmeda de Extremeno, Guadalajara, España C19053125 Núcleo Zoológico) en las primeras veinticuatro horas de vida, como de cría en el animalario de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Clínico San Carlos, donde fueron todos posteriormente mantenidos.

De estos veinte animales, cinco presentaban un paladar normal o fisiológico y quince estaban afectados de paladar hendido, tres con hendidura postforamen, y doce con hendidura transforamen incisivo mediana completa.

De acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 1201/2005, con respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, basado en la Directiva de la UE EC86/609 y posteriores modificaciones (Directivas 2003/65/CE y 2010/63/CE), el presente trabajo de investigación, cuya fase de experimentación forma parte de un estudio más extenso, contó con la aprobación ética del Área de Protección de Animales de la Comunidad de Madrid (Ref. 04/262662.9/07), al no existir modelos animales de gran tamaño para esta patología congénita. Del mismo modo obtuvo la aprobación del Comité Ético de Bienestar Animal del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Ref. 08/19-18).

Selección de la muestra y plan de trabajo

El estudio ha sido diseñado como un estudio experimental, en el que se incluyeron 20 perros (9 hembras y 11 machos), siendo 5 de ellos de paladar normal y 15 de paladar hendido, que fueron divididos en cuatro grupos (Tabla 2):

- Grupo I: constituido por 5 perros Pachón Navarro de paladar normal, alimentados durante la lactancia con la misma técnica de alimentación que los grupos de paladar fisurado.
- Grupo II: constituido por 4 perros Pachón Navarro con paladar hendido que no fue tratado hasta la semana 41 (semana fin del estudio).
- Grupo III: constituido por 6 perros Pachón Navarro con paladar hendido tratados en la semana 10 de vida mediante palatoplastia convencional.
- Grupo IV: constituido por 5 perros Pachón Navarro con paladar hendido tratados en las semanas 6 y 10 de vida con la técnica de I/A (Martínez-Álvarez y cols., 2013).

Grupo	Paladar	Nº individuos	Tratamiento
I	Normal	5	No
II	Fisurado	4	No
III	Fisurado	6	Palatoplastia convencional
IV	Fisurado	5	Inyección/Adhesión

Tabla 2. Grupos de estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron para la selección de los individuos de la muestra fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Cría de Pachón Navarro recién nacida (primeras veinticuatro horas de vida).

- Buen estado de salud.
- Individuos Pachón Navarro de paladar normal (grupo I).
- Individuos Pachón Navarro afectados de paladar hendido, con hendidura transforamen incisivo mediana completa o postforamen incisivo completa (grupos II, III, IV).

Criterios de exclusión:

- Padecimiento de alguna enfermedad infecciosa que pudiese poner en riesgo la vida de los perros durante la realización del estudio.
- Incumplimiento de los criterios de inclusión respecto a la morfología palatina detectado durante la realización de pruebas (fundamentalmente hendiduras submucosas no diagnosticadas previamente).
- Cumplimiento de los requisitos de eutanasia según los Criterios Humanitarios de Punto Final (Martínez-Sanz y cols., 2011).

Los cachorros fueron seleccionados ex profeso para cada grupo de forma no aleatoria, siendo los cachorros de paladar normal para el grupo I. Según fueron naciendo, los primeros 4 cachorros con paladar hendido formaron parte del grupo II y los restantes fueron seleccionados en función del tamaño aparente de la hendidura (observada macroscópicamente en una exploración oral), de tal modo que los cachorros con menor separación de los bordes de la hendidura palatina fueron miembros del grupo III y los de mayor separación de los mismos formaron parte del grupo IV.

Los animales del estudio estuvieron incluidos en el mismo desde el día de su nacimiento hasta que cumplieron 42 semanas de vida, momento en el que consideramos que finalizaba el desarrollo y crecimiento craneofacial en la raza Pachón Navarro. En este período de tiempo se realizaron las intervenciones quirúrgicas en los grupos III y IV, mientras el grupo II se mantenía con las prótesis palatinas para permitir su alimentación. Este último grupo fue intervenido mediante palatoplastia convencional al finalizar el estudio (Tabla 3).

Grupo	Semana 5	Semana 6	Semana 10	Semana 20	Semana 41	Semana 42
I	TC			TC	TC	
II	TC			TC	TC	PAL
III	TC		PAL	TC	TC	
IV	TC	INY	ADH	TC	TC	

Tabla 3. Planificación de pruebas y tratamientos en los cuatro grupos de perros del estudio. (TC: tomografía computarizada; INY: inyección de gel; ADH: adhesión; PAL: palatoplastia convencional).

La técnica de palatoplastia convencional empleada en el grupo III y al final del estudio en el grupo II, para el cierre quirúrgico a nivel mucoso de los paladares duros de los individuos afectados de hendidura palatina, se llevó a cabo mediante la realización de dos colgajos mucoperiósticos pediculados. Una vez aproximados a la línea media se suturaron en los planos nasal y oral, dejando que las áreas desnudas mucoperiósticamente, a causa de las descargas laterales, cicatrizaran por segunda intención.

La técnica experimental de I/A aplicada en el grupo IV consistió en la inyección subperióstica en los bordes de la hendidura palatina de un hidrogel de ácido hialurónico con proteína morfogenética de hueso recombinante humana de tipo 2 (rhBMP-2) y nanopartículas de hidroxapatita. Posteriormente, en una segunda fase, los bordes se adhirieron tras un refrescamiento y sutura de los mismos, sin la generación de colgajos.

Mantenimiento de los animales

El alojamiento y mantenimiento de todos los animales del estudio se realizó en las instalaciones del animalario de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimentales del Hospital Clínico San Carlos, autorizada como centro de alojamiento para animales de investigación, con el número de referencia ES280790000088, de acuerdo al Real Decreto 1201/2005 y a la Directiva de la UE EC86/609. La vigilancia, control sanitario y bienestar de los cachorros fue supervisada o realizada, según el caso, por personal veterinario cualificado.

Fue indispensable emplear la técnica de alimentación diseñada ex profeso y publicada por nuestro equipo de investigación (Martínez-Sanz y cols., 2011) con el objeto de evitar

patologías respiratorias por aspiración derivadas de la comunicación oronasal. Gracias a ella, empleando tetinas individualizadas durante la lactancia y prótesis obturadoras tras el paso a la alimentación sólida de los cachorros, se pudo lograr una alimentación correcta.

Esta técnica se aplicó durante la lactancia a todos los animales del estudio; sin embargo, las prótesis fueron aplicadas únicamente a los animales afectados de paladar hendido, independientemente de que fuesen sometidos a tratamiento quirúrgico o no. Esta decisión fue tomada, tras comprobar que el uso de estas prótesis no altera el desarrollo y crecimiento maxilar ni palatino (Martínez-Sanz y cols., 2011).

Anestesia general inhalatoria

Para la realización de los estudios de tomografía computarizada de cabeza los perros fueron sometidos a anestesia general. Previamente a esta se realizó un reconocimiento de los mismos para determinar su buen estado de salud y minimizar los riesgos derivados de la misma.

Con objeto de evitar accidentes por aspiración, en las exploraciones realizadas en las semanas 20 y 41 se pautó una restricción de comida en las 8 horas previas y de bebida en las 2 anteriores a la prueba. No siendo así en los estudios realizados en la semana 5, ya que, cuando los cachorros tienen 6 semanas o menos de edad esta restricción de alimento les puede provocar hipoglucemia e hipotermia. Para evitar la hipotermia, dado que la sala de TC mantenía una temperatura de 23°C, se consideró suficiente el empleo de una manta que cubriera el cuerpo del cachorro dejando libre únicamente la cabeza.

Al objeto de reducir la dosis de mantenimiento de anestésico y considerando los beneficios de la analgesia intraoperatoria y postoperatoria se decidió la administración de fármacos preanestésicos. Como sedante, en las semanas 5 y 20, se empleó maleato de acepromacina (Calmo Neosan®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) a dosis baja, 0,04 mg/kg vía intramuscular, facilitando una buena sedación y efecto antiemético. En combinación se administró buprenorfina (Buprex® 0,3 mg., Schering Plough, S.A., Madrid, España) a dosis de 0,01 mg/kg vía intramuscular, un opiáceo con un efecto analgésico prolongado de hasta 8 horas y pocos efectos cardiorrespiratorios adversos.

Para la preanestesia en la semana 40 se eligió una combinación administrada intramuscularmente de medetomidina (Domtor®, Orion Corporation, Orionintie, Espoo, Finlandia) a dosis de 0,01 mg/kg, midazolam (Midazolam DEF, Centro Militar de Farmacia

de la Defensa, Burgos, España) a 0,2 mg/kg y butorfanol (Torbugesic®, Pfizer Inc., Nueva York, EE.UU.) a 0,2-mg/kg, con mayor poder sedante que la anterior teniendo en cuenta el mayor desarrollo de los animales.

Las inducciones anestésicas se facilitaron con las anteriores combinaciones de neuroleptoanalgesia y se completaron con la administración, mediante un circuito semicerrado y mascarilla, del agente anestésico inhalatorio isoflurano (Isoflo®, Esteve, Barcelona, España) al 3% inicialmente hasta lograr la citada inducción anestésica y al 2% durante la realización del estudio tomográfico. Como gas fresco se empleó una mezcla de oxígeno (Oxígeno Medicinal, Air Liquide, París, Francia) al 20-30% y aire (Keol-S, Aire Sintético Medicinal Acondicionado, Air Liquide, París, Francia) al 70-80%. Esta inducción se realizó en la mesa del escáner donde se iba a posicionar al cachorro para agilizar el procedimiento, al objeto de someter a los animales al menor tiempo posible de anestesia. Para el mantenimiento anestésico se empleó una máquina de anestesia Fabius (Dräger Medical AG y Co. KGaA, Lübeck, Alemania), con vaporizador Isoflurane Vapor 2000 (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Alemania).

Con el propósito de obtener unas imágenes de tomografía computarizada limpias y minimizar la aparición de artefactos, se optó, en la mayoría de los casos, por elegir la mascarilla frente al traqueotubo para la administración del gas anestésico, lo que no suponía ningún riesgo añadido para el perro, dado que ninguno presentaba ninguna patología cardiorrespiratoria.

Una vez inducido el plano anestésico adecuado, el mantenimiento se realizó con isoflurano al 2% en la mezcla de gas fresco ya referida anteriormente, a un flujo de 3 litros por minuto y respiración espontánea.

Durante la realización de la tomografía computarizada se verificó la seguridad anestésica mediante monitorización, con el equipo multiparamétrico VetCare Surgivet (Smiths Medical PM, Inc., Waukeshs, Wi., EE.UU.) y el monitor de gases anestésicos PM 8050 (Dräger Medical AG y Co. KGaA, Lübeck, Alemania), de los siguientes parámetros: saturación parcial de oxígeno en sangre arterial, concentración de anhídrido carbónico al final de la espiración, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca y concentración de isoflurano inspirado y espirado.

Todos estos valores fueron recogidos en una hoja de control anestésico que comienza con la exploración inicial y valoración ASA del riesgo anestésico y finaliza con la recuperación anestésica.

Exploraciones tomográficas

En las semanas de vida predefinidas en el plan de trabajo se realizaron en cada individuo exploraciones de tomografía computarizada de la cabeza empleando el tomógrafo MX 4000 Dual CT Scanner System (Philips Medical Systems Nederland B.V., Shenyang, China) con software Philips MX™ Workspace V2.5.9.525 2012 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, Países Bajos).

La sala de radiodiagnóstico donde se localiza el sistema de TC MX 4000 Dual fue mantenida a la temperatura de 23°C, tanto durante el calentamiento y calibración, como durante la realización de los estudios.

Este sistema tomográfico avanzado constituido por la estación de operaciones, el cuadro de control de exploración, el *gantry* y la mesa del paciente, fue sometido al mantenimiento semestral preventivo y de control de calidad en la obtención de imágenes que establece la casa Philips.

Previamente a la realización de cada serie diaria de exploraciones, se realizó el calentamiento protocolario del tubo emisor de rayos X necesario para alcanzar su temperatura de funcionamiento habitual, y con una periodicidad semanal, la calibración al aire del mismo.

Nuestro procedimiento de exploración constaba de los siguientes pasos:

- Cumplimentación de los datos del perro objeto de la exploración.
- Selección de la posición del paciente en decúbito prono con la cabeza dirigida hacia el *gantry*.
- Selección del protocolo de exploración especialmente configurado para este proyecto de investigación.
- Posicionamiento del animal anestesiado en la mesa del paciente (Figura 14).
- Realización de la exploración.



Figura 14. Perro Pachón Navarro con la cabeza dirigida hacia el *gantry* durante la realización de un escáner.

Protocolo de exploración

El protocolo de exploración especialmente diseñado para este proyecto de investigación se realizó en el modo de exploración helicoidal, en el que el tubo emisor de rayos X gira en el interior del *gantry* mientras la mesa del paciente se mueve continuamente.

Este protocolo se estableció conforme a los siguientes grupos de parámetros:

Proyección planar:

- P/A (desde arriba): El ángulo de exploración del animal fue de 180° en la proyección planar.
- Dirección de la mesa del paciente. La exploración se llevó a cabo mientras la mesa del paciente salía del *gantry*.
- Posición de inicio: 0. Se adjudica el valor 0 a la posición del localizador laser del *gantry* en la región de los cóndilos occipitales.
- Longitud: Distancia entre los cóndilos del occipital y la trufa.

- Intensidad de corriente: 75 mA.
- Tensión: 120 kV.

Exploración:

- Modo de exploración: helicoidal.
- Intensidad de corriente: 195 mA.
- Tensión: 120 kV.
- Tiempo de rotación: La duración de una rotación del *gantry* fue de 1,5 segundos.
- Colimación: 2*1. La apertura de colimación fue de 1 mm.
- Desplazamiento: El factor de desplazamiento fue de 1,75.
- Incremento: 0,5. La distancia entre dos exploraciones consecutivas fue de 1 mm.

Reconstrucción:

- Filtro de reconstrucción: Hueso de cabeza estándar (B).
- Espesor tomográfico: 1,20 mm.
- Incremento: 0.6 mm.
- Matriz de reconstrucción: 768.
- Modo de visualización: Hueso 2.
- Anchura de ventana: 2000 grados Hounsfield
- Nivel de ventana: 450 grados Hounsfield.

POSICIONAMIENTO DEL ANIMAL

Con la intención de obtener las imágenes tomográficas con la mayor simetría y calidad posible se eligió el posicionamiento de los perros, bajo anestesia general, en la mesa del paciente, en la posición de decúbito prono o dorsal, con las extremidades torácicas dirigidas caudalmente. Esta colocación unida a la ausencia de un traqueotubo intraoral, en la mayoría de los casos, permitió situar el cráneo del perro de tal modo que las estructuras ipsilaterales se encontraran en el mismo plano axial y evitar la presencia de otras estructuras interpuestas que afectaran en cierto modo a la atenuación del haz de rayos X al ser atravesadas por el mismo, y por tanto a la calidad de la imagen.

Mediante el posicionador láser del *gantry* se desplazó la mesa del paciente de tal modo que la exploración comenzase en la región de los cóndilos del occipital y terminase en la trufa.

REALIZACIÓN DE LA EXPLORACIÓN

Una vez introducidos los datos del animal y seleccionada la posición del mismo se procedió a la ejecución del protocolo de exploración descrito anteriormente.

De acuerdo a este protocolo la primera imagen obtenida en el estudio era la proyección planar P/A de la cabeza del perro. Sobre esta se planificó la región de interés mediante un cuadro ajustable que delimitaba la exploración.

Tras la exploración de la proyección planar se ejecutó la exploración planificada junto a las reconstrucciones predeterminados en el protocolo de exploración.

Comprobada la calidad de las imágenes obtenidas en la reconstrucción se finalizaba el estudio y se procedía a la retirada y recuperación anestésica del cachorro en la sala del mismo nombre acondicionada para tal efecto.

Finalmente, el estudio era remitido desde el sistema de TC a la estación de trabajo para el tratamiento de imagen y posterior revisión y análisis.

Tratamiento de las imágenes tomográficas

Una vez cargados los estudios en la estación de trabajo ViewForum R6.3V1L8 2011 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, Países Bajos) se editó un protocolo de visualización que mostraba la imagen en los planos axial, dorsal y sagital.

Debido a que la situación ideal de horizontalidad y simetría bilateral en algunas imágenes axiales iniciales del estudio no se pudo lograr completamente en los animales que presentaban alteraciones en la morfología nasopalatina, fue necesario reorientar las mismas. Esto se logró manipulando dos de las reconstrucciones multiplanares que nos ofrecía el protocolo de visualización diseñado:

- Imagen del plano sagital. La manipulación del eje longitudinal nos permite reorientar la imagen para situar el paladar óseo en ubicación horizontal.

- Imagen del plano axial. Para buscar el mayor grado de simetría en la imagen axial, se determinó como referencia una estructura que se situara caudalmente al paladar con el objeto de que sus posibles alteraciones no la afectaran. Con este objeto se eligió la imagen del corte axial en la que las apófisis cigomáticas de ambos huesos temporales se presentasen simétricamente. Manteniendo ese nuevo plano de reorientación se conseguía que en todos los demás cortes axiales se mantuviera una correcta simetría bilateral. Esto era especialmente importante en los animales afectados de la fisura palatina en los que existiera alteración del posicionamiento dental debido a la misma.

Obtenidas las imágenes de cortes axiales con las mejores condiciones de horizontalidad del paladar y simetría bilateral se procedió a la obtención de las mediciones de las variables establecidas.

Análisis y medición de las imágenes tomográficas

Las imágenes fueron analizadas y medidas con el visor de imágenes de tomografía computarizada ViewForum R6.3V1L8 2011 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, Países Bajos).

Se realizaron mediciones únicas por el doctorando, con experiencia previa en este aspecto, en los cuatro grupos del estudio, sobre las imágenes tomográficas de las cabezas, obtenidas a las 5, 20 y 41 semanas de vida de los perros. Debido a las características propias de las imágenes analizadas, en muchos de los casos el investigador podía identificar el grupo de procedencia de las mismas.

Los puntos de referencia sobre las imágenes tomográficas obtenidas, seleccionados para realizar las mediciones se relacionan a continuación al describir cada variable. Para delimitar correctamente estos puntos se consideró que correspondían a estructuras de tejido óseo si su valor en grados Hounsfield era de 100° o mayor (Farré Pagés y cols., 2011).

Medidas transversales

Las medidas se obtuvieron sobre imágenes de cortes axiales a nivel de caras distales de las piezas dentales 103-203 (nivel 1), 104-204 (nivel 2), 106-206 (105-205 si se trata de dientes deciduos) (nivel 3), 108-208 (nivel 4), 110-210 (nivel 5) (Figura 15). En el caso de posición asimétrica respecto a la pieza contralateral se eligió como referencia la cara distal de la situada en la hemiarcada izquierda.

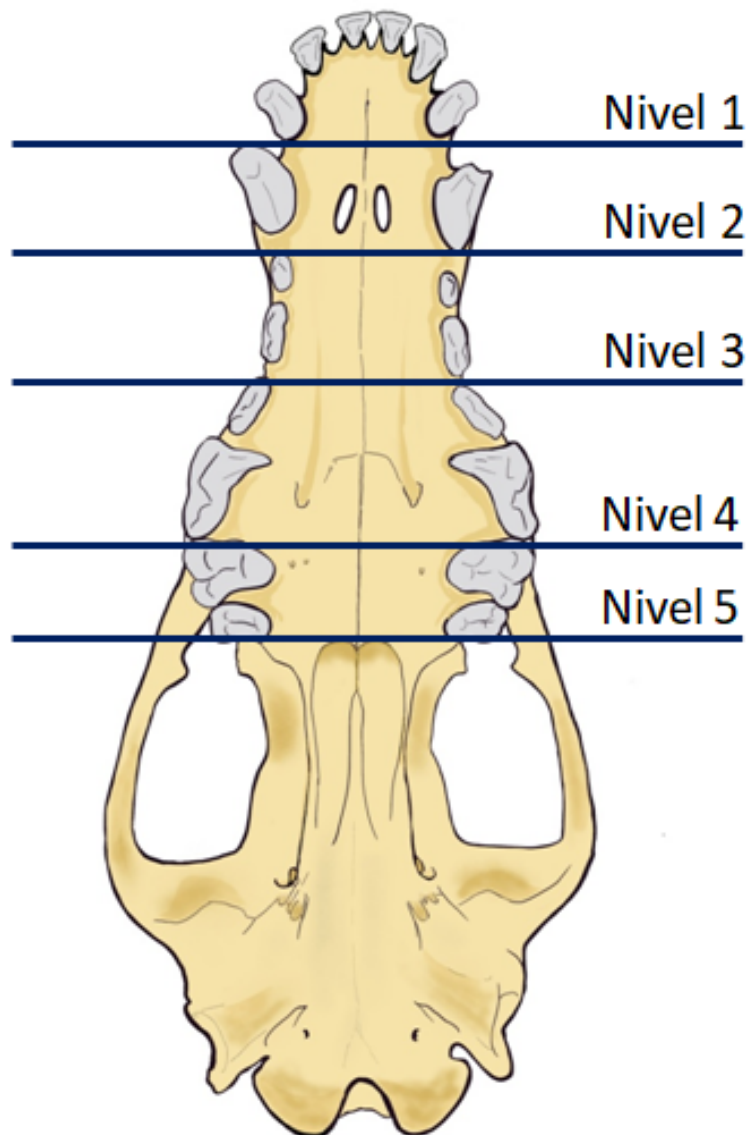


Figura 15. Niveles de medición. Las líneas indican los niveles elegidos para realizar las mediciones sobre las imágenes de cortes axiales.

Medidas en relación con el paladar:

- Anchura del paladar óseo (Figura 16): Medida de la distancia entre los bordes ventromediales de las apófisis alveolares de ambas hemiarquadas en los niveles previamente descritos (niveles 1-5).



Figura 16. Medida de la anchura del paladar óseo. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 3 en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura del paladar óseo.

- Anchura de hemipaladares óseos (Figura 17): Medida de la distancia entre el borde medial del hemipaladar óseo (izquierdo y derecho) y el punto resultante de la intersección entre la línea que discurre por el eje transversal de ese hemipaladar y la línea paralela al plano medio desde el borde ventromedial de su apófisis alveolar, en los niveles previamente descritos (niveles 1-5). Si el eje transversal del hemipaladar presenta segmentos con diferentes direcciones, sus medidas se sumarán.

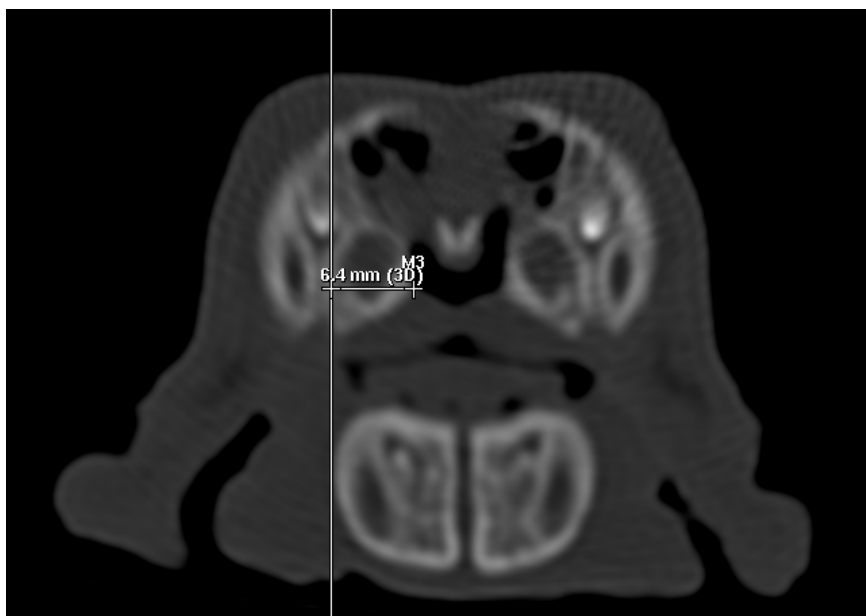


Figura 17. Medida de la anchura de hemipaladares óseos. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 2 en un perro de 5 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura del hemipaladar óseo izquierdo.

- Anchura de la hendidura palatina ósea (Figura 18): Medida de la distancia entre los bordes óseos mediales de hemipaladares derecho e izquierdo en los niveles previamente descritos (niveles 1-5).



Figura 18. Medida de la anchura de la hendidura palatina ósea. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 2 en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura de la hendidura palatina ósea.

- Anchura de los defectos óseos laterales en hemipaladares (Figura 19): Medida de la distancia entre el borde medial y el lateral del defecto óseo lateral en hemipaladar derecho e izquierdo en los niveles previamente descritos (niveles 1-5).



Figura 19. Medida de la anchura de los defectos óseos laterales. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 3 en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura del defecto óseo lateral izquierdo.

- Anchura de la superposición ósea de hemipaladares (Figura 20): Medida de la anchura del segmento de hemipaladar óseo que se superpone al contralateral, derecho o izquierdo en los niveles previamente descritos (niveles 1-5).



Figura 20. Medida de la anchura de la superposición ósea de hemipaladares. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 4 en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura de la superposición ósea del hemipaladar derecho sobre el izquierdo.

- **Inclinación de las apófisis alveolares (Figura 21):** Medida del ángulo formado por el eje corono-apical de los dientes (de las raíces distales cuando no sean monorradiculares) y el plano medio nasopalatino, o un plano sagital en el caso de que el ángulo sea negativo por una rotación hacia oral de la pieza dental, en ambas hemiarcadas en los niveles previamente descritos (niveles 1-5).



Figura 21. Medida de la inclinación de las apófisis alveolares. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 3 en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la inclinación de la apófisis alveolar derecha.

- **Inclinación de los hemipaladares óseos (Figura 22):** Medida del ángulo resultante entre la línea que discurre por el eje transversal del hemipaladar óseo (izquierdo y derecho) y el plano medio nasopalatino, en los niveles previamente descritos (niveles 3-5).

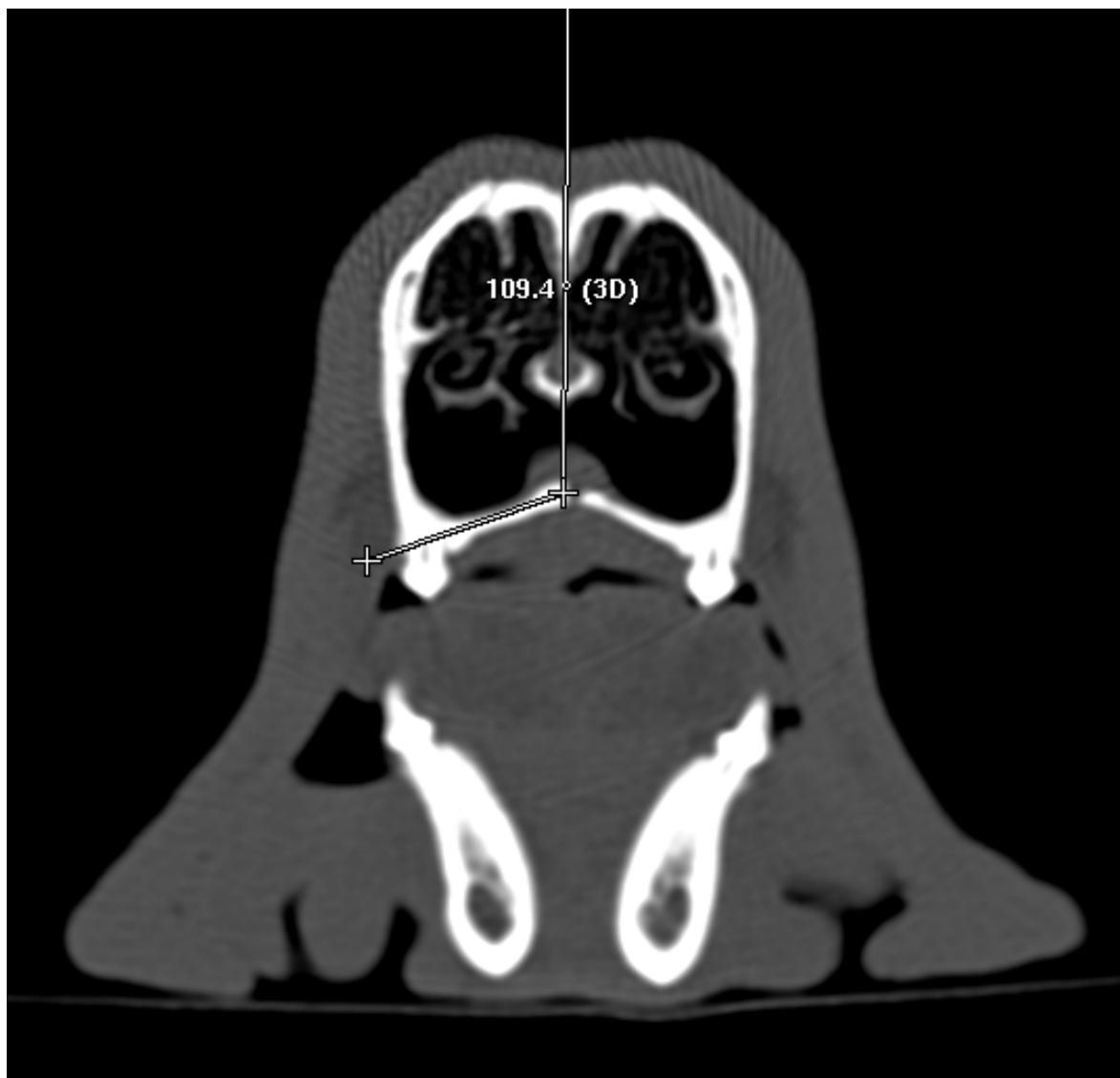


Figura 22. Medida de la inclinación de los hemipaladares óseos. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 3 en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la inclinación del hemipaladar óseo izquierdo.

Medidas en relación con el complejo nasopalatino:

- **Altura del vómer (Figura 23):** Medida de la altura de la lámina vertical del vómer desde su borde más ventral y hasta el punto donde se bifurcan sus alas, en los niveles previamente descritos (nivel 2-4).



Figura 23. Medida de la altura del vómer. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 4 en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la inclinación de la altura del vómer.

- Altura de la cavidad nasal (Figura 24): Medida de la distancia, en el plano medio nasopalatino, entre la línea perpendicular al plano medio tangente al punto más dorsal del paladar óseo y el punto más dorsal del septo nasal óseo. En el caso de que no exista sutura de huesos nasales, hasta la línea perpendicular al plano medio, tangente al punto más medial del hueso nasal, a los niveles previamente descritos (nivel 2-5).
- Anchura de la cavidad nasal (Figura 24): Medida de la distancia máxima, en el plano perpendicular al plano medio nasopalatino, entre caras óseas mediales de la cavidad nasal, a los niveles previamente descritos (nivel 2-5).



Figura 24. Medidas de la altura y anchura de la cavidad nasal. Imagen tomográfica de un corte axial a la altura del nivel 2 en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la altura y anchura de la cavidad nasal.

Medidas longitudinales

Medidas en relación con el paladar:

- Longitud del paladar óseo (Figura 25): Medida de la distancia, en el plano medio nasopalatino, desde el *prosthion*, o en el caso de no existir sutura incisiva a ese nivel, desde el borde más rostral de las apófisis alveolares de 101-201, hasta el borde más caudal de las láminas horizontales de los huesos palatinos.



Figura 25. Medida de la longitud del paladar óseo. Imagen tomográfica de un corte dorsal de la cabeza en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la longitud del paladar óseo.

- Longitud de los defectos óseos laterales en hemipaladares (Figura 26): Medida de la distancia desde el borde rostral, donde se sitúa la marca inicial de la herramienta de medida que se conduce por los diferentes cortes axiales, hasta el borde caudal del defecto óseo, en hemipaladares derecho e izquierdo, donde se sitúa la marca final y concluye la medición.
- Longitud de la hendidura palatina ósea (Figura 27): Medida de la distancia entre el borde rostral y caudal de la hendidura palatina ósea. Si existe más de un segmento con fisura, se suman sus longitudes.

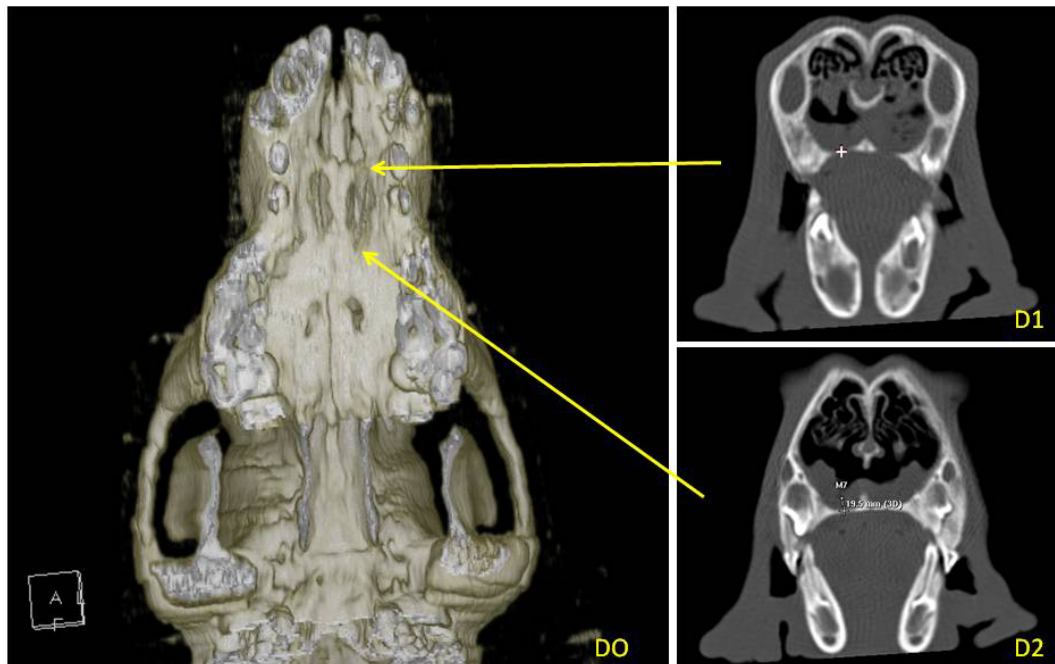


Figura 26. Medida de la longitud de los defectos óseos laterales. Imágenes tomográficas de cortes axiales e imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar óseo en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la longitud del defecto óseo lateral izquierdo. (D1) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde rostral del defecto óseo lateral izquierdo; (D2) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde caudal del defecto óseo lateral izquierdo; (DO) imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar en la que se señalan mediante flechas las marcas empleadas en las imágenes axiales como punto de inicio y de finalización de la medida de la longitud del defecto óseo lateral izquierdo.

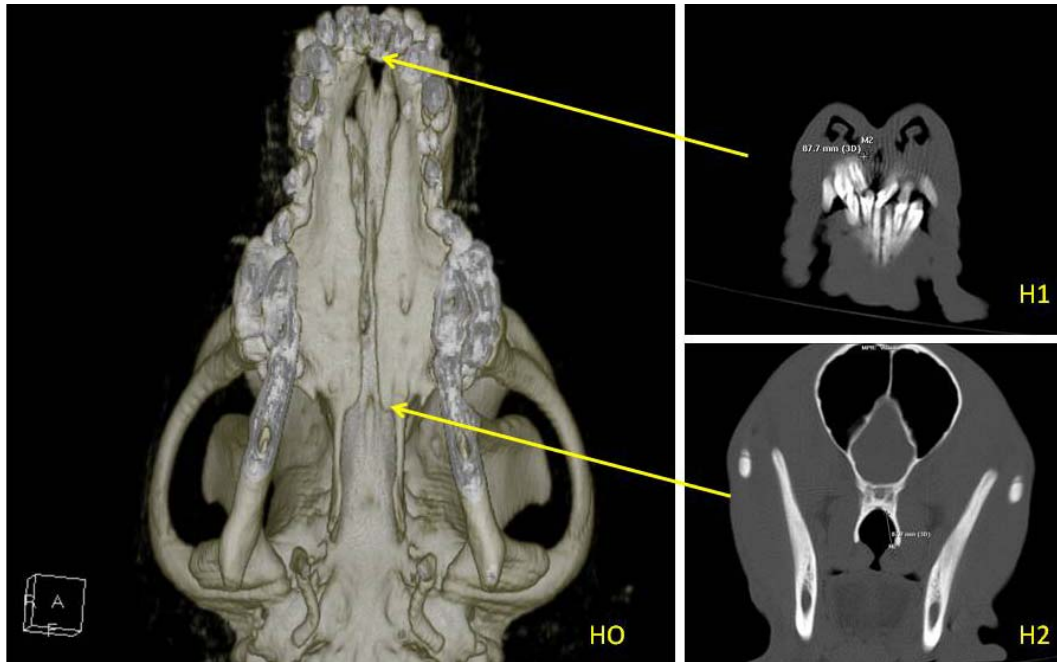


Figura 27. Medida de la longitud de la hendidura palatina ósea. Imágenes tomográficas de cortes axiales e imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar óseo en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la longitud de la fisura palatina ósea. (H1) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde rostral del de la hendidura ósea; (H2) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde caudal de la hendidura ósea; (HO) imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar óseo en la que se señalan mediante flechas las marcas empleadas en las imágenes axiales como punto de inicio y de finalización de la medida de la longitud de la fisura palatina.

- Longitud de la superposición ósea de cada hemipaladar (Figura 28): Medida de la longitud entre el punto más rostral y el más caudal de la zona de superposición ósea de un hemipaladar sobre el contralateral.

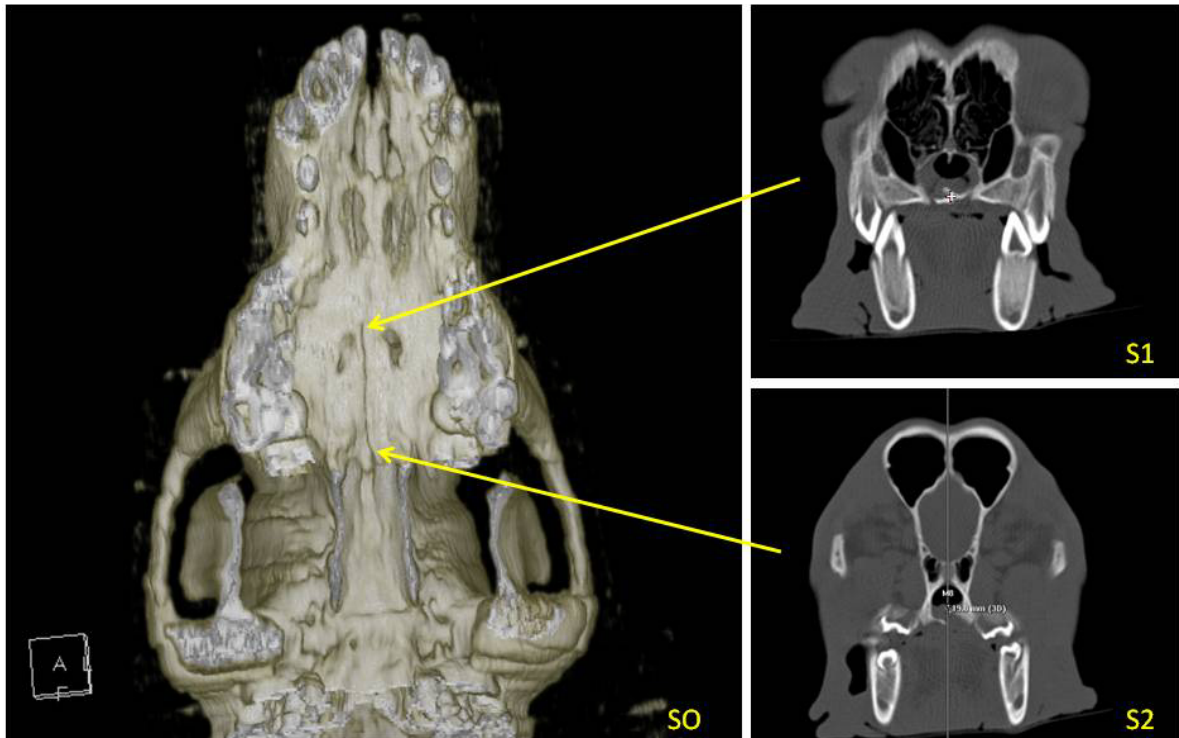


Figura 28. Medida de la longitud de la superposición ósea de hemipaladares. Imágenes tomográficas de cortes axiales e imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar óseo en un perro de 20 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la anchura de la superposición ósea del hemipaladar derecho sobre el izquierdo. (S1) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde rostral del de la superposición ósea derecha; (S2) corte axial al nivel en que se sitúa la marca del borde caudal de la superposición ósea derecha; (SO) imagen oclusal en reconstrucción volumétrica del paladar en la que se señalan mediante flechas las marcas empleadas en las imágenes axiales como punto de inicio y de finalización de la medida de la longitud de la superposición ósea derecha.

Medidas en relación con el complejo nasopalatino:

- Longitud de la cavidad nasal (Figura 29): Medida de la distancia, en el plano medio nasopalatino, desde el *prosthion* o, en el caso de no existir sutura incisiva a ese nivel, desde el borde más rostral de las apófisis alveolares de 101-201, hasta el borde más caudoventral de los senos esfenoidales, en su límite con la lámina cribiforme del hueso etmoides.



Figura 29. Medida de la longitud de la cavidad nasal. Imagen tomográfica de un corte dorsal de la cabeza en un perro de 41 semanas con fisura palatina donde se ha realizado la medición de la longitud de la cavidad nasal.

Análisis estadístico de los datos

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar, puesto que se asumió el supuesto de la normalidad de las mismas, determinado mediante el test de Shapiro-Wilk.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

La valoración de una posible asociación entre los 4 grupos de estudio y las distintas medidas en cortes axiales y dorsales o coronales (variables todas ellas cuantitativas) se realizó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía), debido el carácter gaussiano de dichas medidas. Las comparaciones múltiples *post hoc* se efectuaron mediante el test de Bonferroni para distribuciones paramétricas con varianzas iguales.

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleó un valor de $p < 0,05$, siendo la aplicación estadística empleada en este estudio el paquete SPSS® Versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE.UU.).

Limitaciones del estudio

Además del reducido tamaño muestral derivado de la dificultad de obtener los perros que cumplan los criterios de inclusión en el estudio, la imposibilidad de disponer de técnicas más modernas de diagnóstico por la imagen y de tratamiento de las mismas que posibilitaran, entre otras, análisis y mediciones de imágenes en tres dimensiones (3D), limitan parcialmente el alcance de este estudio.

RESULTADOS

RESULTADOS

Análisis del crecimiento, posición y morfología de los huesos del paladar

El análisis de las diferentes medidas realizadas sobre el paladar óseo reveló diferencias estadísticamente significativas intergrupos, tanto en lo relativo a su desarrollo, como a la disposición y conformación del mismo a lo largo del crecimiento de los animales objeto del estudio.

Anchura del paladar óseo

El análisis de la anchura del paladar óseo (Tabla 4) mostró que, aunque los cuatro grupos son prácticamente comparables al inicio del estudio, posteriormente, en las semanas 20 y 41, los fisurados tratados con palatoplastia convencional y los tratados con la técnica de Inyección/Adhesión (I/A), presentaban un paladar significativamente más estrecho que el grupo control.

Al comienzo del estudio, semana 5 de vida, la única diferencia estadísticamente significativa se observó a nivel del cuarto premolar (nivel 4), donde la anchura media del paladar óseo en el grupo de palatoplastia convencional era de 31,15 mm (1,26 mm) y en el de paladar normal de 39,10 mm (7,50 mm), por tanto, era 7,9 mm (IC 95%: 0,4 - 15,5) más estrecho en el grupo fisurado que iba a ser tratado posteriormente con palatoplastia convencional (grupo III) que en no fisurados ($p=0,035$). A los niveles restantes los resultados fueron semejantes en los cuatro grupos.

Tras la realización de los tratamientos quirúrgicos en los grupos III y IV, en la semana 20, volvió a evidenciarse una estrechez significativamente mayor del paladar en el grupo tratado con palatoplastia convencional y también en el tratado con la técnica de I/A, comparados con el grupo de paladar normal. Esto ocurría en los niveles 2, 3, 4 y 5.

A nivel 2, el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó una media de anchura de 21,40 mm (2,12 mm) y el grupo tratado con I/A de 21,60 mm (2,06 mm), siendo respectivamente 4,6 mm (IC 95%: 1,4 - 7,7) ($p=0,003$) y 4,4 mm (IC 95%: 1,1 - 7,6) ($p=0,006$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado, que presentó una media de anchura de 25,98 mm (0,46 mm). Lo mismo ocurrió a nivel 3 con una anchura media de 21,06 mm (3,86 mm) para el grupo de palatoplastia convencional y de 19,58 mm (3,56 mm) para el grupo de I/A, frente a 29,78 mm (1,27 mm) del grupo de

paladar normal, con unas diferencias de 8,7 mm (IC 95%: 3 - 14,4) ($p=0,002$) y 10,2 mm (IC 95%: 4,3 - 16,1) ($p=0,001$) respectivamente; a nivel 4 con una media de anchuras de 42,26 mm (4,18 mm) en el grupo de palatoplastia convencional y de 42,84 mm (3,19 mm) en el grupo de I/A frente a los 51,04 mm (1,80 mm) del grupo no fisurado, con unas diferencias de 8,8 mm (IC 95%: 3 - 14,5) ($p=0,002$) y 8,2 mm (IC 95%: 2,2 - 14,1) ($p=0,005$) respectivamente; y a nivel 5 con una media de anchuras de 23,08 mm (1,91 mm) en el grupo de palatoplastia convencional y de 21,24 mm (3,38 mm) en el grupo de I/A frente a 29,88 mm (1,15 mm) del grupo no fisurado, con unas diferencias de 6,8 mm (IC 95%: 0,8 - 12,7) ($p=0,021$) y 8,6 mm (IC 95%: 2,4 - 14,8) ($p=0,004$) respectivamente.

SEMANA	NIVEL	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	p (ANOVA)	
ANCHURA DEL PALADAR ÓSEO	5	1	11,98(3,11)	11,03(0,77)	11,13(1,78)	11,14(0,40)	0,863
		2	19,70(3,86)	17,46(2,10)	16,38(1,29)	16,10(0,79)	0,092
		3	20,70(5,89)	17,20(2,72)	15,50(2,03)	15,82(1,42)	0,108
		4	39,10(7,50)	33,06(2,33)	31,15(1,26)*	32,06(1,29)	0,029
		5	34,88(4,41)	36,10(3,53)	35,15(2,24)	35,02(1,80)	0,953
	20	1	17,26(0,75)	15,50(0,60)	14,51(3,15)	14,40(2,47)	0,201
		2	25,98(0,46)	24,30(1,25)	21,40(2,12)*	21,60(2,06)*	0,002
		3	29,78(1,27)	26,13(2,40)	21,06(3,86)*	19,58(3,56)*	0,000
		4	51,04(1,80)	48,20(1,21)	42,26(4,18)*	42,84(3,19)*	0,001
		5	29,88(1,15)	20,70(6,63)*	23,08(1,91)*	21,24(3,38)*	0,002
	41	1	17,26(0,65)	18,52(1,71)	17,03(3,29)	14,54(4,46)	0,271
		2	26,96(0,61)	25,93(1,17)	25,71(1,55)	23,10(2,18)*	0,007
		3	32,98(2,47)	28,35(1,94)	24,38(3,94)*	23,50(3,22)*	0,001
		4	56,36(3,20)	53,41(2,24)	50,81(2,38)*	50,58(3,17)*	0,014
		5	34,90(3,61)	30,09(1,91)	29,66(2,69)	26,36(3,17)*	0,003

Tabla 4. Medidas en mm de la anchura del paladar óseo. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística ($*p<0,05$) de las medidas en cortes axiales de la anchura del paladar óseo en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y niveles (1-5) de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Al final del estudio, en la semana 41 de vida de los perros, continuó observándose una menor anchura de los paladares en los dos grupos tratados quirúrgicamente frente al grupo no afectado de hendidura palatina en los niveles 3 y 4.

A nivel 3, en la semana 41, el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó una anchura media de 24,38 mm (3,94 mm) y el grupo tratado con I/A de 23,50 mm (3,22 mm), siendo respectivamente 8,6 mm (IC 95% : 2,9 - 14,2) ($p=0,002$) y 9,5 mm (IC 95%: 3,6 - 15,4) ($p=0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado que presentó una anchura de 32,98 mm (2,47 mm); lo mismo ocurrió a nivel 4 con una media de anchuras de 50,81 mm (2,38 mm) en el grupo tratado con palatoplastia convencional y 50,58 mm (3,17 mm) en el grupo tratado con la técnica de I/A frente a 56,36 mm (3,20 mm) del grupo de paladar normal, con unas diferencias de 5,5 mm (IC 95%: 0,4 - 10,6) ($p=0,029$) y 5,8 mm (IC 95%: 0,5 - 11,1) ($p=0,029$) respectivamente. Por el contrario, al final del estudio, las anchuras del paladar a nivel 2 y 5 se normalizaron en el grupo tratado con palatoplastia convencional frente al grupo libre de la patología.

Por otro lado, el grupo tratado con I/A mostró una menor anchura del paladar estadísticamente significativa al final del estudio en los niveles 2 y 5 en comparación con el grupo no fisurado, presentando valores de anchura media a nivel 2 de 23,10 mm (2,18 mm) frente a 26,96 mm (0,61 mm), con una diferencia de 3,9 mm (IC 95%: 1 - 6,7) ($p=0,006$) y a nivel 5 de 26,36 mm (3,17 mm) frente a 34,90 mm (3,61 mm), con una diferencia de 8,5 mm (IC 95%: 2,9 - 14,2) ($p=0,002$).

Anchura de los hemipaladares óseos

El análisis de medidas de la anchura de los hemipaladares óseos (Tabla 5) reveló, como era de esperar, diferencias intergrupo estadísticamente significativas en los tres grupos afectados de paladar hendido comparados con el grupo sin fisurar, siendo aquellos más estrechos a diferentes niveles en los tres estudios tomográficos realizados en las semanas 5, 20 y 41.

Aunque las observaciones determinaron que, desde el inicio del estudio, existían diferencias estadísticamente significativas en numerosos niveles, en cuanto a las anchuras medias de los hemipaladares óseos derechos e izquierdos en todos los grupos afectados de hendidura palatina respecto al grupo de paladar normal; estas diferencias se observaron en mayor número en el grupo tratado con la técnica de I/A en las semanas 20 y 41 que en los otros grupos.

		SEMANA	NIVEL	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	<i>p</i> (ANOVA)
ANCHURA DE HEMIPALADARES ÓSEOS	IZQUIERDO	5	1	5,80(1,81)	6,00(1,15)	5,18(1,06)	4,46(1,12)	0,345
			2	10,18(1,94)	6,50(1,50)*	5,41(0,76)*	6,00(0,57)*	0,000
			3	10,22(3,24)	6,60(1,47)	5,93(0,73)*	5,42(0,40)*	0,003
			4	19,48(3,71)	14,73(0,97)	14,55(1,08)*	14,02(1,51)*	0,004
			5	17,98(2,10)	17,36(1,19)	17,08(1,55)	16,54(0,65)	0,523
	DERECHO	5	1	6,00(1,57)	6,06(0,97)	4,98(1,04)	4,60(1,12)	0,225
			2	10,06(1,96)	6,43(1,94)*	5,53(0,70)*	5,54(0,93)*	0,000
			3	12,22(7,82)	6,43(1,02)	6,18(1,05)	5,58(0,43)	0,074
			4	19,22(4,02)	14,60(1,37)	13,25(4,18)	14,54(1,51)	0,053
			5	17,30(2,55)	17,33(1,12)	17,21(1,64)	15,88(0,99)	0,525
	IZQUIERDO	20	1	9,16(0,47)	6,66(1,50)	7,06(1,76)	6,14(1,03)*	0,013
			2	13,12(0,43)	10,33(2,35)*	5,63(1,22)*	7,28(1,77)*	0,000
			3	14,60(0,65)	8,73(0,83)*	11,08(0,82)*	6,88(3,62)*	0,000
			4	25,58(0,84)	22,26(0,75)*	20,60(1,81)*	21,30(1,75)*	0,000
			5	14,84(0,85)	8,90(3,30)*	11,00(1,60)	7,68(3,49)*	0,002
	DERECHO	20	1	9,02(0,87)	6,33(1,53)	6,31(2,49)	5,14(1,74)*	0,030
			2	13,26(0,47)	9,83(2,15)	6,80(2,10)*	7,34(1,98)*	0,000
			3	15,02(0,38)	9,26(0,70)	11,36(4,02)	7,50(3,45)*	0,008
			4	25,52(0,92)	22,56(0,75)	21,50(2,94)	20,22(2,69)*	0,013
			5	14,92(0,27)	8,73(3,74)*	10,36(1,71)*	9,66(3,37)*	0,008
IZQUIERDO	41	1	8,84(0,25)	5,83(1,43)	6,70(2,29)	5,44(1,26)*	0,016	
		2	13,46(0,45)	7,56(0,84)*	6,73(2,63)*	7,52(1,76)*	0,000	
		3	16,48(1,35)	9,83(0,16)*	13,50(1,97)	9,34(3,96)*	0,001	
		4	27,88(1,76)	26,36(1,86)	25,41(0,49)	24,40(1,78)*	0,015	
		5	17,20(1,90)	14,45(1,78)	14,06(1,32)	11,92(2,23)*	0,003	
DERECHO	41	1	9,04(0,70)	7,03(1,49)	7,16(2,52)	3,98(1,53)*	0,003	
		2	13,58(0,38)	7,33(1,37)*	7,01(1,60)*	8,44(2,90)*	0,000	
		3	16,50(1,06)	9,93(1,34)*	11,88(2,67)*	10,90(1,84)*	0,000	
		4	28,76(2,16)	24,75(1,25)	26,75(2,13)	24,36(4,29)	0,084	
		5	17,64(1,72)	15,00(1,61)	14,00(1,86)	11,54(2,70)*	0,002	

Tabla 5. Medidas en mm de la anchura de hemipaladares óseos. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes axiales de la anchura de hemipaladares óseos izquierdo y derecho en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y niveles (1-5) de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Se observó que era el nivel 2, nivel del canino, el más frecuentemente afectado en los tres grupos fisurados, siendo ambos hemipaladares, izquierdo y derecho, más estrechos a ese nivel en los grupos tratados con palatoplastia convencional y con la técnica de I/A en las semanas 5, 20 y 41, y en el grupo fisurado no tratado únicamente en las semanas 5 y 41, comparando en todos los casos con el grupo no fisurado. Por tanto, no existían diferencias estadísticamente significativas en la semana 20 a nivel canino (nivel 2), entre el grupo fisurado no tratado y el no fisurado.

En el inicio del estudio, semana 5, a nivel del canino (nivel 2), el grupo fisurado no tratado presentó una anchura media de hemipaladar izquierdo de 6,50 mm (1,50 mm), el grupo que iba a ser tratado con palatoplastia convencional de 5,41 mm (0,76 mm) y el que iba a ser tratado con la técnica de I/A de 6,00 mm (0,57 mm), siendo respectivamente 3,7 mm (IC 95%: 0,9 - 6,4) ($p=0,007$), 4,8 mm (IC 95%: 2,4 - 7,1) ($p<0,001$) y 4,2 mm (IC 95%: 1,7 - 6,6) ($p=0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado que reflejó una anchura media de 10,18 mm (1,94 mm); mientras que el grupo fisurado no tratado evidenció una anchura media de hemipaladar derecho de 6,43 mm (1,94 mm), el grupo que iba a ser tratado con palatoplastia convencional de 5,53 mm (0,70 mm) y el que iba a ser tratado con I/A de 5,54 mm (0,93 mm), siendo respectivamente 3,6 mm (IC 95%: 0,5 - 6,7) ($p=0,017$), 4,5 mm (IC 95%: 2 - 7,1) ($p<0,001$) y 4,5 mm (IC 95%: 1,8 - 7,2) ($p=0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado, que mostró una anchura media de 10,06 mm (1,96 mm).

En la semana 20, al mismo nivel del canino (nivel 2), el grupo tratado con palatoplastia convencional mostró una anchura media de hemipaladar izquierdo de 5,63 mm (1,22 mm) y el grupo tratado con I/A de 7,28 mm (1,77 mm), siendo respectivamente 7,5 mm (IC 95%: 4,8 - 10,2) ($p<0,001$) y 5,8 mm (IC 95%: 3 - 8,6) ($p<0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado, que reflejó una anchura media de 13,12 mm (0,43 mm); mientras que en el hemipaladar derecho el grupo tratado con palatoplastia convencional exhibió una anchura media de 6,80 mm (2,10 mm) y el grupo tratado con I/A de 7,34 mm (1,98 mm), siendo respectivamente 6,5 mm (IC 95%: 3,2 - 9,7) ($p<0,001$) y 5,9 mm (IC 95%: 2,5 - 9,3) ($p=0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado, que mostró una anchura media de 13,26 mm (0,47 mm).

Al final del estudio, en la semana 41, con respecto al citado nivel del canino (nivel 2), el grupo fisurado no tratado reveló una anchura media de hemipaladar izquierdo de 7,56 mm (0,84 mm), el grupo tratado con palatoplastia convencional de 6,73 mm (2,63 mm) y el grupo tratado con I/A de 7,52 mm (1,76 mm), siendo respectivamente

5,9 mm (IC 95%: 2,3 - 9,5) ($p=0,001$), 6,7 mm (IC 95%: 3,5 - 9,9) ($p<0,001$) y 5,9 mm (IC 95%: 2,6 - 9,3) ($p<0,001$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado que ofreció una anchura media de 13,46 mm (0,45 mm); mientras que el grupo fisurado no tratado presentó un anchura media de hemipaladar derecho de 7,33 mm (1,37 mm), el grupo tratado con palatoplastia convencional de 7,01 mm (1,60 mm) y el grupo tratado con I/A de 8,44 mm (2,90 mm), siendo respectivamente 6,2 mm (IC 95%: 2,6 - 9,9) ($p=0,001$), 6,6 mm (IC 95%: 3,2 - 9,9) ($p<0,001$) y 5,1 mm (IC 95%: 1,7 - 8,6) ($p=0,002$) más estrechos en comparación con el grupo no fisurado, que presentó una anchura media de 13,58 mm (0,38 mm).

Diferencia de inclinación de las apófisis alveolares

El análisis de las medidas en grados de la variación en la inclinación media de las apófisis alveolares a lo largo del estudio (Tabla 6), reveló que los grupos tratados con palatoplastia convencional y con la técnica I/A presentaban una rotación estadísticamente significativa hacia labial, a nivel de segundo y cuarto premolar (niveles 3 y 4), respecto al grupo no tratado.

Esta inclinación hacia labial estadísticamente significativa también fue observada en la apófisis alveolar izquierda a nivel del diente canino (nivel 2), pero únicamente en el grupo tratado con palatoplastia convencional respecto al grupo fisurado no sometido a tratamiento.

Entre la semana inicial y final del estudio, a nivel 2, el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó una variación de inclinación de la apófisis alveolar izquierda de $10,51^\circ$ ($10,56^\circ$) estando $19,6^\circ$ (IC 95%: 2 - $37,3^\circ$) ($p=0,025$) rotada hacia labial respecto al grupo de paladar hendido no tratado, cuya variación fue de $-9,13^\circ$ ($2,95^\circ$).

A nivel 3, el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó una variación de inclinación de la apófisis alveolar derecha de $18,88^\circ$ ($9,55^\circ$) y el grupo tratado con I/A de $25,70^\circ$ ($6,04^\circ$), estando respectivamente $14,7^\circ$ (IC 95%: 1,4 - 28) ($p=0,026$) y $21,5^\circ$ (IC 95%: 7,6 - $35,4$) ($p=0,002$) rotadas hacia labial en comparación con el grupo no fisurado, que presentó una variación de $4,18^\circ$ ($6,16^\circ$).

		NIVEL	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	p (ANOVA)
DIFERENCIA DE INCLINACIÓN DE APÓFISIS ALVEOLARES	IZQUIERDA	1	6,56(7,96)	9,23(10,12)	5,51(15,15)	4,75(23,62)	0,982
		2	3,98(5,10)	-9,13(2,95)	10,51(10,56)*	5,25(9,00)	0,032
		3	9,14(10,19)	17,03(4,35)	12,43(12,96)	22,82(7,14)	0,197
		4	18,04(11,14)	27,73(3,02)	30,08(3,52)	33,58(4,55)*	0,013
		5	36,86(15,13)	44,30(5,08)	52,88(5,99)	48,28(4,73)	0,065
	DERECHA	1	10,08(8,63)	18,23(15,06)	14,43(9,84)	12,98(21,03)	0,881
		2	1(10,43)	-3,40(3,93)	9,91(9,48)	8,02(11,93)	0,226
		3	4,18(6,16)	14,33(3,97)	18,88(9,55)*	25,70(6,04)*	0,002
		4	16,32(12,85)	27,96(3,89)	30,65(2,64)*	33,16(6,53)*	0,017
		5	35,24(24,76)	50,50(0,86)	56,36(6,36)	56,06(14,01)	0,130

Tabla 6. Medidas en grados de la diferencia de inclinación de las apófisis alveolares. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes axiales de las diferencias de inclinación de las apófisis alveolares derechas e izquierdas entre la semana 5 y 41 de vida en los diferentes niveles (1-5) de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Del mismo modo, a nivel del cuarto premolar (nivel 4) el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó una variación de inclinación de la apófisis alveolar derecha de $30,65^\circ$ ($2,64^\circ$) y el grupo tratado con I/A de $33,16^\circ$ ($6,53^\circ$), estando respectivamente $14,3^\circ$ (IC 95%: 0,1 - 28,5) ($p=0,048$) y $16,8^\circ$ (IC 95%: 2 - 31,7) ($p=0,022$) rotadas hacia labial, en comparación con el grupo no fisurado, que presentó una variación de $16,32^\circ$ ($12,85^\circ$); mientras que solo la apófisis alveolar izquierda del grupo tratado con la técnica de I/A presentó una variación de su inclinación de $33,58^\circ$ ($4,55^\circ$) estando rotada hacia labial $15,5^\circ$ (IC 95%: 2,8 - 28,3) ($p=0,013$) en comparación con el grupo no fisurado que presentó una variación de $18,04^\circ$ ($11,14^\circ$).

Inclinación de los hemipaladares óseos

En cuanto a la inclinación de los hemipaladares óseos (Tabla 7), al comienzo del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos, que sí fueron observadas en las semanas siguientes.

Posteriormente, partiendo por tanto de cuatro grupos comparables, se observaron diferencias estadísticamente significativas únicamente en el grupo tratado con palatoplastia convencional que presentó, en las semanas 20 y 41, una bóveda palatina

significativamente más alta respecto al grupo control a nivel medio del paladar, debido a la inclinación hacia dorsal de ambos hemipaladares óseos, izquierdo y derecho.

		SEMANA	NIVEL	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	<i>p</i> (ANOVA)
INCLINACIÓN DE HEMIPALADARES ÓSEOS	IZQUIERDO	5	3	92,18(6,12)	90,90(9,60)	102,63(15,05)	92,16(46,30)	0,868
			4	100,76(6,85)	101,80(4,49)	111,70(16,55)	110,20(7,86)	0,329
			5	117,28(43,77)	108,73(5,81)	107,23(15,32)	96,30(25,57)	0,700
	DERECHO	5	3	91,06(7,44)	91,33(10,98)	64,43(94,23)	113,72(17,67)	0,551
			4	100,66(6,29)	105,13(4,79)	70,51(98,71)	111,48(4,36)	0,654
			5	100,16(7,88)	109,60(6,70)	69,38(96,18)	52,76(119,60)	0,731
	IZQUIERDO	20	3	82,40(3,81)	91,63(6,47)	114,65(21,37)*	99,54(22,23)	0,045
			4	88,92(5,61)	87,03(8,55)	117,56(27,69)	107,82(20,79)	0,083
			5	84,06(2,26)	97,20(22,96)	104,73(24,93)	98,96(7,47)	0,289
	DERECHO	20	3	79,86(5,91)	91,00(5,27)	136,26(32,91)*	107,20(15,45)	0,003
			4	89,68(7,15)	101,80(12,08)	105,30(12,26)	105,20(19,91)	0,260
			5	73,16(24,54)	103,63(8,76)	102,31(19,43)	102,82(12,87)	0,056
	IZQUIERDO	41	3	83,36(6,22)	94,22(6,32)	118,30(17,67)*	92,92(12,90)	0,002
			4	87,00(4,14)	88,47(8,90)	109,00(26,74)	94,62(18,97)	0,216
			5	82,96(1,86)	85,15(10,27)	108,56(23,94)	100,66(13,86)	0,052
DERECHO	41	3	81,52(6,70)	99,75(8,19)	111,40(13,05)*	95,18(26,25)	0,047	
		4	88,10(6,12)	95,52(14,81)	94,03(5,88)	88,84(10,44)	0,544	
		5	86,68(8,71)	103,77(24,84)	107,36(14,32)	102,94(12,94)	0,185	

Tabla 7. Medidas en grados de la inclinación de los hemipaladares óseos. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes axiales de las inclinaciones de las apófisis alveolares derechas e izquierdas en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y en los niveles 3-5 de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

En la semana 20, la inclinación media del hemipaladar izquierdo a nivel 3 en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 114,65° (21,37°) frente a 82,40° (3,81°) en el grupo de animales no fisurados, por tanto 32,2° más inclinado hacia dorsal (IC 95%: 0,7 - 63,8) ($p=0,043$); lo mismo se observó en el hemipaladar derecho con una inclinación media de 136,26° (32,91°) frente a 79,86° (5,91°), con una diferencia de 56,4° hacia dorsal en el grupo tratado con palatoplastia convencional frente al grupo no fisurado (IC 95%: 17,9 - 94,9) ($p=0,003$). A este nivel también se observaron diferencias significativas en el hemipaladar derecho del citado grupo frente al grupo fisurado no tratado que

presentó una inclinación de 91° ($5,27^\circ$), existiendo por tanto una diferencia de $45,3^\circ$ hacia dorsal en el grupo tratado con palatoplastia convencional frente al grupo fisurado no tratado (IC 95%: 0,3 - 90,1) ($p=0,048$)

En el mismo sentido, al final del estudio, la inclinación media del hemipaladar izquierdo a nivel 3 en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de $118,30^\circ$ ($17,67^\circ$) frente a $83,36^\circ$ ($6,22^\circ$) en el grupo de animales no fisurados, por tanto $34,9^\circ$ más inclinado hacia dorsal (IC 95%: 12,1 - 57,7) ($p=0,002$); lo mismo se observó en el hemipaladar derecho con una inclinación de $111,40^\circ$ ($13,05^\circ$) frente a $81,52^\circ$ ($6,70^\circ$), con una diferencia de $29,9^\circ$ hacia dorsal en el grupo tratado con palatoplastia convencional frente al grupo no fisurado (IC 95%: 1,1 - 58,6) ($p=0,039$).

Por otro lado, ni en el grupo fisurado no tratado ni en el grupo tratado con la técnica de I/A se observaron diferencias significativas en la inclinación media de los paladares óseos en comparación con los restantes grupos.

Longitud del paladar óseo

En cuanto a la longitud media del paladar óseo (Tabla 8), no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos a la finalización del estudio (semana 41), cuando concluye el crecimiento craneofacial del modelo experimental, a pesar de un leve retraso en el crecimiento del paladar en este sentido, en el grupo tratado con la técnica de I/A a mitad del estudio, o semana 20, respecto al grupo de paladar normal.

	SEMANA	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	p (ANOVA)
LONGITUD DEL PALADAR ÓSEO	5	61,20(17,65)	49,00(5,75)	49,85(2,90)	47,02(1,68)	0,130
	20	95,50(6,21)	85,93(7,87)	88,46(3,78)	79,98(7,19)*	0,009
	41	99,90(5,82)	94,02(10,10)	98,50(3,83)	91,34(6,85)	0,218

Tabla 8. Medidas en mm de la longitud del paladar óseo. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p<0,05$) de las medidas en cortes dorsales de la longitud del paladar óseo en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

En la semana 20 de vida, la longitud media de paladar óseo que presentaba el grupo tratado con la técnica de I/A era de 79,98 mm (7,19 mm) y el grupo de paladar normal de 95,50 mm (6,21 mm), por tanto, era 15,5 mm (IC 95%: 3,8 - 27,2) ($p=0,007$) más corto en tratados con esa técnica que en no fisurados

Al finalizar el estudio los cuatro grupos son comparables en cuanto a la longitud media del paladar, con la desaparición de las diferencias que presentaba en la semana 20 el grupo tratado con la técnica de I/A respecto al grupo de paladar normal.

Anchura de la hendidura ósea

Con respecto a las medidas de anchura de la hendidura palatina o fisura palatina ósea que se analizaron (Tabla 9), los tres grupos que la presentaban fueron semejantes entre sí, salvo al final del estudio en que se observó una anchura significativamente menor a nivel del segundo premolar (nivel 3) en el grupo tratado con palatoplastia convencional respecto al grupo fisurado sin tratar.

La mayor anchura de hendidura ósea se observó en todos los grupos y edades a nivel del canino.

	SEMANA	NIVEL	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	<i>p</i> (ANOVA)
ANCHURA DE LA HENDIDURA ÓSEA	5	1	2,5	2,63(0,49)	3,48(1,22)	0,491
		2	7,00(0,95)	6,68(1,62)	6,70(0,93)	0,935
		3	4,26(0,75)	4,38(1,70)	5,30(1,44)	0,528
		4	4,16(2,41)	2,61(1,29)	4,48(2,51)	0,314
		5	2,76(0,72)	2,66(0,89)	4,06(1,05)	0,068
	20	1	3,65(5,16)	6,00(4,95)	7,36(1,17)	0,527
		2	11,06(0,47)	10,55(2,62)	11,24(1,51)	0,843
		3	7,83(1,67)	1,32(1,04)	5,96(4,67)	0,034
		4	3,26(1,07)	1,35(1,21)	2,16(2,88)	0,416
		5	3,70(0,43)	3,41(0,92)	5,08(3,92)	0,531
	41	1	4,70(2,27)	5,03(4,30)	8,18(2,34)	0,385
		2	13,89(1,30)	13,28(3,92)	10,94(3,46)	0,373
		3	8,45(1,98)	2,35(2,96)*	4,90(3,13)	0,019
		4	4,02(1,43)	0,73(0,92)	2,30(3,11)	0,119
		5	3,51(0,57)	3,51(0,93)	3,46(2,90)	0,999

Tabla 9. Medidas en mm de la anchura de la hendidura ósea. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes axiales de la anchura de la hendidura ósea en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y niveles (1-5) de los tres grupos afectados de la misma. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

En la semana 41, el grupo tratado con palatoplastia convencional presentó a nivel del segundo premolar una anchura media de la hendidura ósea de 2,35 mm (2,96 mm) siendo 6,1 mm más estrecha (IC 95%: 1 - 11,1) ($p=0,017$) en comparación con el grupo de paladar hendido sin tratar que mostró una anchura media de la fisura de 8,45 mm (1,98 mm).

A nivel 2 en todas las edades se observó, como ya se ha mencionado, la mayor anchura media de la hendidura palatina ósea. En la semana 5 de vida, con valores de 7 mm (0,95 mm) en el grupo fisurado no tratado, 6,68 mm (1,62 mm) en el grupo tratado con palatoplastia convencional y 6,70 mm (0,93 mm) en el tratado con la técnica de I/A; en la semana 20, con valores respectivamente de 11,06 mm (0,47 mm), 10,55 mm (2,62 mm) y 11,24 mm (1,51 mm); y en la semana 41 de 13,89 mm (1,30 mm), 13,28 mm (3,92 mm) y 10,94 mm (3,46 mm).

Longitud de la hendidura ósea

El análisis de la longitud media de la hendidura ósea (Tabla 10) evidenció que los tres grupos afectados de esta patología congénita eran prácticamente comparables en las tres etapas del estudio.

	SEMANA	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	p (ANOVA)
LONGITUD DE HENDIDURA ÓSEA	5	43,86(7,24)	44,81(3,61)	47,02(1,68)	0,530
	20	75,80(7,81)	53,41(23,76)	68,78(14,66)	0,221
	41	82,95(7,18)	69,08(18,57)	77,84(14,59)	0,368

Tabla 10. Medidas en mm de la longitud de la hendidura ósea. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística ($*p<0,05$) de las medidas en cortes dorsales de la longitud de la hendidura ósea en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) de los tres grupos afectados de la misma. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Anchura de los defectos óseos laterales

El grupo fisurado tratado con palatoplastia convencional, presentó dos peculiaridades macroscópicas en los huesos del paladar, visibles en los estudios de tomografía computarizada tras el tratamiento quirúrgico, tal y como describimos en artículos previos (Martínez-Álvarez y cols., 2013; Paradas-Lara y cols., 2014).

Estas peculiaridades macroscópicas incluyeron defectos óseos laterales (Tabla 11) y superposiciones del paladar que se observaron en la semana 20 de vida, persistiendo en la 41, cuando ya había finalizado el desarrollo óseo de la cabeza.

A diferencia de lo que se observó en el grupo tratado con palatoplastia convencional, en el grupo tratado con la técnica de I/A no se presentaron estos defectos del paladar ni tampoco en los grupos fisurado sin tratar y no fisurado.

Estos defectos óseos laterales secundarios al tratamiento se evidenciaron a nivel 3 en las semanas 20 y 41.

		SEMANA	NIVEL	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)
ANCHURA DE LOS DEFECTOS ÓSEOS LATERALES	IZQUIERDO	20	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	5,08(1,16)	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0
	DERECHO	20	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	3,70(1,13)	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0
	IZQUIERDO	41	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	3,06(0,51)	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0
	DERECHO	41	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	3,90	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0

Tabla 11. Medidas en mm de la anchura de los defectos óseos laterales. Resumen de medias y desviaciones estándar (DE) de las medidas en cortes axiales de la anchura de los defectos óseos laterales en las semanas de vida 20 y 41 y niveles (1-5) de los tres grupos afectados de hendidura palatina.

Únicamente a nivel del segundo premolar, tras la realización de palatoplastia convencional, se observó la aparición de zonas carentes de hueso de una forma irregularmente ovalada, con eje largo rostrocaudal, que constituían orificios oronasales en las apófisis palatinas del hueso maxilar.

Estos defectos óseos laterales se observaron a nivel 3, segundo premolar, en los estudios realizados en la semana 20, en el lado izquierdo en cinco animales con una anchura media de 5,08 mm (1,16 mm), oscilando desde los 3,8 mm hasta los 6,7 mm; y en el lado derecho en dos individuos con una media de 3,70 mm (1,13 mm) oscilando entre 2,9 mm y 4,5 mm; observándose en consecuencia el defecto de forma bilateral, en dos de ellos.

En la semana 41 persistían los defectos óseos en el lado izquierdo en tres individuos con una anchura media de 3,06 mm (0,51 mm), oscilando entre 2,5 mm y 3,5 mm, y en un caso en el lado derecho con una anchura de 3,9 mm. A esta edad había desaparecido el defecto bilateral en uno de los individuos, disminuyendo la anchura de los defectos laterales en los demás.

En dos individuos se evidenciaron prolongaciones hacia caudal de la hendidura palatina en unos defectos óseos semejantes a los anteriores pero incompletos que rostralmente carecían de un borde óseo al estar unidos a la misma. Esto se observó bilateralmente en un individuo y únicamente en el lado derecho en otro. En este último individuo aparecía también un defecto óseo lateral en el lado izquierdo.

Únicamente un individuo, de los seis que constituían el grupo tratado con palatoplastia convencional, estuvo exento de la aparición, en las semanas 20 y 41 de vida, de estos defectos óseos laterales.

Longitud de los defectos óseos laterales

En cuanto a la longitud de los defectos óseos laterales (Tabla 12) en los estudios realizados en la semana 20 en el hemipaladar izquierdo presentaron una media de 11,96 mm (6,77 mm), oscilando desde los 5,2 mm hasta los 19,5 mm; y en el hemipaladar derecho una media de 12,75 mm (2,47 mm) oscilando entre 11 mm y 14,5 mm.

		SEMANA	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ ADHESIÓN Media (DE)
LONGITUD DE LOS DEFECTOS ÓSEOS LATERALES	D	20	0	11,96(6,77)	0
			0	12,75(2,47)	0
	I	41	0	11,46(4,64)	0
			0	6,50	0

Tabla 12. Medidas en mm de la longitud de los defectos óseos laterales. Resumen de medias y desviaciones estándar (DE) de las medidas en cortes dorsales de la longitud de los defectos óseos laterales, izquierdos (I) y derechos (D) en las semanas de vida 20 y 41 de los tres grupos afectados de hendidura palatina.

En la semana 41, la longitud media de los defectos óseos laterales en el hemipaladar izquierdo fue de 11,46 mm (4,64 mm), oscilando desde los 6,3 mm hasta los 15,3 mm; y en el hemipaladar derecho de 6,5 mm.

Anchura de las superposiciones de hemipaladares óseos

Otra de las peculiaridades macroscópicas que se observaron en el grupo tratado con palatoplastia convencional tras la intervención quirúrgica, fueron las superposiciones de un hemipaladar óseo sobre el contralateral.

Esta superposición se observó en un individuo, en la semana 20 a nivel del cuarto premolar, con una anchura media de 3 mm; y en la semana 41 a nivel del segundo molar con una anchura media de 2,8 mm (Tabla 13), superponiéndose en ambas semanas el hemipaladar derecho sobre el izquierdo. Por tanto, afectó a las láminas horizontales del hueso palatino y se fue desplazando caudalmente y reduciendo su anchura con el paso de las semanas.

		SEMANA	NIVEL	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)
ANCHURA DE LAS SUPERPOSICIONES DE HEMIPALADARES ÓSEOS	IZQUIERDO	20	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0
	DERECHO	20	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
			4	0	3	0
			5	0	0	0
	IZQUIERDO	41	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
			4	0	0	0
			5	0	0	0
	DERECHO	41	1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
			4	0	0	0
			5	0	2,8	0

Tabla 13. Medidas en mm de la anchura de las superposiciones de hemipaladares óseos. Resumen de medias y desviaciones estándar (DE) de las medidas en cortes axiales de la anchura de las superposiciones de hemipaladares izquierdos y derechos, en las semanas de vida 20 y 41 de los tres grupos afectados de hendidura palatina.

Longitud de las superposiciones de hemipaladares óseos

En cuanto a la longitud media de la superposición del hemipaladar derecho, esta aumentó desde la semana 20 a la 41 (Tabla 14), a diferencia de lo que ocurrió con la anchura media que se fue reduciendo.

La longitud media de la superposición del hemipaladar derecho sobre el izquierdo fue de 19,8 mm en la semana 20, aumentando hasta los 21,4 mm en la 41.

		SEMANA	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ ADHESIÓN Media (DE)
LONGITUD DE LAS SUPERPOSICIONES DE HEMIPALADARES ÓSEOS	D	20	0	0	0
		41	0	19,8	0
	I	20	0	0	0
		41	0	21,4	0

Tabla 14. Medidas en mm de la longitud de las superposiciones de hemipaladares óseos. Resumen de medias y desviaciones estándar (DE) de las medidas en cortes dorsales o coroneales de la longitud de las superposiciones de hemipaladares izquierdos (I) y derechos (D), en las semanas de vida 20 y 41 de los tres grupos afectados de hendidura palatina.

Análisis del crecimiento, posición y morfología de las estructuras nasales

El análisis de las diferentes medidas realizadas sobre las estructuras nasales reveló diferencias estadísticamente significativas, tanto en lo relativo a su desarrollo, como a su disposición y morfología, entre los grupos fisurados y el grupo de paladar normal, a lo largo del crecimiento.

Altura del vómer

Los tres grupos fisurados presentaron una menor altura media del vómer en comparación con el grupo de paladar normal desde el inicio del estudio, semana 5, hasta el final del mismo, semana 41 (Tabla 15).

Al comienzo del estudio, semana 5 de vida, la altura media del vómer a nivel 2 en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 1,43 mm (0,15 mm), en el grupo que iba a ser tratado con palatoplastia convencional era de 1,65 mm (0,36 mm) y en el que lo iba a ser con la técnica de I/A de 1,46 mm (0,61 mm) siendo respectivamente 1,1 mm (IC 95%: 0,1 - 2,1) ($p=0,037$), 0,9 mm (IC 95%: 0,1 - 1,7) ($p=0,047$) y 1,1 mm (IC 95%: 0,2 - 1,9) ($p=0,016$) menor en comparación con el grupo no fisurado, que presentó una altura de 2,52 mm (0,68 mm).

A nivel 3, en este inicio del estudio, la altura media del vómer en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 1,76 mm (0,46 mm), en el grupo que iba a ser tratado con

palatoplastia convencional era de 2,05 mm (0,32 mm) y en el que lo iba a ser con la técnica de I/A de 1,9 mm (0,34 mm) siendo respectivamente 2,4 mm (IC 95%: 0,8 - 4,1) ($p=0,003$), 2,2 mm (IC 95%: 0,8 - 3,5) ($p=0,001$) y 2,3 mm (IC 95%: 0,9 - 3,7) ($p=0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura media de 4,22 mm (1,31 mm).

SEMANA	NIVEL	PALADAR NORMAL	PALADAR HENDIDO	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL	INYECCIÓN/ADHESIÓN	p (ANOVA)	
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)		
ALTURA DEL VÓMER	5	2	2,52(0,68)	1,43(0,15)*	1,65(0,36)*	1,46(0,61)*	0,009
		3	4,22(1,31)	1,76(0,46)*	2,05(0,32)*	1,90(0,34)*	0,000
		4	5,50(1,82)	2,10(0,91)*	1,53(0,39)*	1,58(0,31)*	0,000
	20	2	3,34(0,83)	3,20(1,15)	2,41(0,60)	2,48(0,37)	0,139
		3	6,42(0,73)	2,60(0,43)*	2,33(0,92)*	2,66(1,09)*	0,000
		4	4,38(1,40)	1,56(0,64)*	1,76(0,78)*	1,40(0,24)*	0,000
	41	2	2,24(0,90)	2,35(0,90)	2,08(0,63)	2,56(0,26)	0,758
		3	6,26(0,82)	2,14(1,19)*	1,96(0,66)*	2,36(0,95)*	0,000
		4	6,70(1,74)	1,82(1,16)*	1,97(0,25)*	1,82(1,14)*	0,000

Tabla 15. Medidas en mm de la altura del vómer. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística ($*p<0,05$) de las medidas en cortes axiales de la altura del vómer en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y en los niveles 2-4 de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Por último, a nivel 4, en la semana 5 de vida, la altura media del vómer en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 2,10 mm (0,91 mm), en el grupo que iba a ser tratado con palatoplastia convencional era de 1,53 mm (0,39 mm) y en el que lo iba a ser con la técnica de I/A de 1,58 mm (0,31 mm) siendo respectivamente 3,4 mm (IC 95%: 1,1 - 5,7) ($p=0,003$), 4 mm (IC 95%: 2 - 5,9) ($p<0,001$) y 3,9 mm (IC 95%: 1,9 - 5,9) ($p<0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura de 5,5 mm (1,82 mm).

A mitad del estudio, semana 20, la altura media del vómer a nivel 3, en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 2,6 mm (0,43 mm), en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 2,33 mm (0,92 mm) y en el tratado con la técnica de I/A de 2,66 mm (1,09 mm) siendo respectivamente 3,8 mm (IC 95%: 1,9 - 5,8) ($p<0,001$), 4,1 mm (IC 95%: 2,5 - 5,7) ($p<0,001$) y 3,8 mm (IC 95%: 2,1 - 5,4) ($p<0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura de 6,42 mm (0,73 mm).

A nivel 4, en la semana 20, la altura media del vómer en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 1,56 mm (0,64 mm), en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 1,76 mm (0,78 mm) y en el tratado con la técnica de I/A de 1,40 mm (0,24 mm) siendo respectivamente 2,8 mm (IC 95%: 0,8 - 4,8) ($p=0,005$), 2,6 mm (IC 95%: 0,9 - 4,4) ($p=0,003$) y 3 mm (IC 95%: 1,2 - 4,7) ($p=0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura de 4,38 mm (1,40 mm).

Al final del estudio, a nivel 3, la altura media del vómer en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 2,14 mm (1,19 mm), en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 1,96 mm (0,66 mm) y en el tratado con la técnica de I/A de 2,36 mm (0,95 mm) siendo respectivamente 4,1 mm (IC 95%: 2,3 - 5,9) ($p<0,001$), 4,3 mm (IC 95%: 2,7 - 5,9) ($p<0,001$) y 3,9 mm (IC 95%: 2,2 - 5,6) ($p<0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura de 6,26 mm (0,82 mm).

Finalmente, a nivel 4, en la semana 41 de vida, la altura media del vómer en el grupo de paladar hendido sin tratar era de 1,82 mm (1,16 mm), en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 1,97 mm (0,25 mm) y en el tratado con la técnica de I/A de 1,82 mm (1,14 mm) siendo respectivamente 4,9 mm (IC 95%: 2,3 - 7,4) ($p<0,001$), 4,7 mm (IC 95%: 2,2 - 7,3) ($p<0,001$) y 4,9 mm (IC 95%: 2,5 - 7,3) ($p<0,001$) menor en comparación con el grupo no fisurado que presentó una altura de 6,70 mm (1,74 mm).

Tan solo a nivel del diente canino, nivel 2, a mitad y al final del estudio, la altura del vómer era comparable en los cuatro grupos objeto del estudio

Altura de la cavidad nasal

El análisis de las mediciones de la altura de la cavidad nasal (Tabla 16), mostró diferencias estadísticamente significativas en la semana 20 de vida entre los tres grupos afectados de esta patología congénita y el grupo de paladar normal. En esa semana se observó una menor altura media en los tres grupos fisurados respecto al grupo no fisurado en los niveles canino, nivel 2, y segundo premolar, nivel 3.

Al inicio del estudio únicamente se habían observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo fisurado no tratado y el grupo no fisurado, en los mismos

niveles que posteriormente se verían afectados en los tres grupos fisurados en la semana 20.

Finalmente, en la semana 41, los cuatro grupos fueron prácticamente comparables sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Por tanto, al final del crecimiento nasomaxilar todos los grupos fueron comparables en cuanto a la altura media de la cavidad nasal, a pesar de las diferencias significativas que se observaron antes y después de realizarse los tratamientos quirúrgicos.

El grupo fisurado no tratado, que fue el único en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio respecto al grupo no fisurado en los niveles 2 y 3, mantuvo estas diferencias a nivel 2 en la semana 20, desapareciendo al final del estudio.

SEMANA	NIVEL	PALADAR NORMAL	PALADAR HENDIDO	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL	INYECCIÓN/ADHESIÓN	p (ANOVA)	
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)		
ALTURA DE LA CAVIDAD NASAL	5	2	15,80(4,76)	9,30(2,25)*	12,21(1,22)	11,12(1,26)	0,025
		3	18,38(3,39)	11,26(4,35)*	15,06(2,17)	14,46(2,92)	0,041
		4	23,96(11,67)	10,93(4,75)	10,56(7,03)	10,08(4,34)	0,036
		5	14,96(16,59)	5,60(1,51)	6,46(2,66)	6,44(1,87)	0,340
	20	2	24,34(1,58)	19,30(1,51)*	21,20(1,95)	20,38(1,86)*	0,005
		3	29,08(2,25)	28,00(1,80)	24,76(1,98)*	27,16(2,68)	0,038
		4	42,72(12,46)	46,10(7,54)	34,60(11,87)	40,76(13,54)	0,539
		5	16,30(2,00)	15,93(0,72)	14,93(2,24)	16,30(1,42)	0,568
	41	2	25,80(2,36)	20,40(3,95)	25,00(2,87)	24,56(2,11)	0,056
		3	28,86(5,79)	29,37(2,95)	27,65(1,75)	31,70(1,48)	0,299
		4	45,82(3,22)	48,49(5,25)	40,63(6,41)	38,80(9,48)	0,130
		5	18,76(2,33)	17,52(1,77)	18,25(3,30)	27,02(18,98)	0,408

Tabla 16. Medidas en mm de la altura de la cavidad nasal. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes axiales de la altura de la cavidad nasal en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y en los niveles 2-5 de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

Al comienzo del estudio, semana 5 de vida, la altura media de la cavidad nasal a nivel 2 en el grupo de paladar hendido sin tratamiento era de 9,30 mm (2,25 mm) y en el de paladar normal de 15,80 mm (4,76 mm), por tanto 6,5 mm menor (IC 95%: 0,4 - 12,6) ($p=0,034$) en el grupo fisurado no tratado. Lo mismo ocurría a nivel 3 con unas medidas de 11,26 mm (4,35 mm) en el grupo de paladar fisurado frente a 18,38 mm (3,39 mm) en el de paladar normal, siendo por tanto 7,1 mm menor el primero a este nivel (IC 95%: 0,3 - 13,9) ($p=0,038$).

En la semana 20 se vieron afectados los mismos niveles 2, canino, y 3, segundo premolar, pero en esta semana además en los grupos tratados. La altura media de la cavidad nasal a nivel 2 en el grupo de paladar hendido sin tratamiento era de 19,30 mm (1,51 mm) y en el grupo de la técnica de I/A de 20,38 mm (1,86 mm), frente a los 24,34 mm (1,58 mm) del grupo de paladar normal, por tanto 5 mm menor (IC 95%: 1,1 - 9) ($p=0,009$) y 4 mm menor (IC 95%: 0,5 - 7,4) ($p=0,019$) respectivamente que el grupo fisurado no tratado. Lo mismo ocurría a nivel 3, pero en este caso, únicamente en el grupo tratado con palatoplastia convencional, con una media de 24,76 mm (1,98 mm) frente a 29,08 mm (2,25 mm) del grupo no fisurado, por tanto 4,3 mm menor (IC 95%: 0,2- 8,4) ($p=0,037$).

En la semana 41 se normalizan las mediciones de altura de la cavidad nasal no existiendo diferencias significativas entre los cuatro grupos objeto del estudio.

Anchura de la cavidad nasal

Al igual que en la altura de la cavidad nasal, se observó una reducción en la anchura media de la cavidad nasal (Tabla 17), pero en esta variable únicamente en los grupos fisurados tratados. Esta reducción se observó en la semana 20 y en la 41 a nivel 4, cuarto premolar, siendo los cuatro grupos comparables al inicio del estudio.

En la semana 20 de vida, la anchura media de la cavidad nasal a nivel 4 en el grupo tratado con palatoplastia convencional era de 32,08 mm (4,04 mm) y en el tratado con la técnica de I/A de 31,50 mm (1,49 mm), frente a 38,86 mm (2,52 mm) en el grupo no fisurado, por tanto, respectivamente 6,8 mm menor (IC 95%: 1,6 - 12) ($p=0,008$) y 7,4 mm menor (IC 95%: 1,9 - 12,8) ($p=0,006$) que el grupo control.

SEMANA	NIVEL	PALADAR	PALADAR	PALATOPLASTIA	INYECCIÓN/	p (ANOVA)	
		NORMAL Media (DE)	HENDIDO Media (DE)	CONVENCIONAL Media (DE)	ADHESIÓN Media (DE)		
ANCHURA DE LA CAVIDAD NASAL	5	2	14,26(4,50)	14,96(2,74)	15,05(2,24)	16,78(2,57)	0,639
		3	26,04(3,69)	20,33(1,96)	24,01(4,71)	24,10(6,45)	0,464
		4	27,96(8,35)	27,53(1,18)	20,13(6,16)	22,20(1,57)	0,119
		5	17,88(7,03)	18,16(4,20)	11,66(3,67)	12,50(2,10)	0,091
	20	2	22,14(1,53)	24,50(1,65)	25,41(3,25)	28,50(4,14)*	0,034
		3	32,82(1,43)	27,60(1,76)	29,18(1,99)	29,42(3,64)	0,039
		4	38,86(2,52)	33,33(1,51)	32,08(4,04)*	31,50(1,49)*	0,003
		5	18,90(2,99)	19,30(1,21)	17,13(2,47)	16,86(0,51)	0,280
	41	2	24,30(1,02)	26,92(2,80)	28,50(3,81)	30,68(4,13)*	0,043
		3	36,14(3,31)	32,59(1,92)	33,08(2,09)	32,58(3,10)	0,156
		4	43,42(1,77)	39,61(2,03)	38,85(4,33)	36,12(3,19)*	0,017
		5	25,14(4,60)	27,00(1,16)	26,20(6,75)	23,58(5,04)	0,758

Tabla 17. Medidas en mm de la anchura de la cavidad nasal. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística ($*p<0,05$) de las medidas en cortes axiales de la anchura de la cavidad nasal en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) y en los niveles 2-5 de los cuatro grupos de estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

En la semana 41, al mismo nivel anterior, nivel 4, la anchura media de la cavidad nasal en el grupo tratado con la técnica de I/A era de 36,12 mm (3,19 mm), frente a 43,42 mm (1,77 mm) en el grupo no fisurado, por tanto 7,3 mm menor (IC 95%: 1,3 - 13,3) ($p=0,013$).

Por otro lado, se observó que, a nivel del diente canino, nivel 2, y tras la aplicación de la técnica de I/A, la cavidad nasal era significativamente más ancha en ese grupo respecto al grupo no fisurado en la semana 20, manteniéndose así también en la 41.

De este modo la anchura de la cavidad nasal a nivel 2 en el grupo tratado con la técnica de I/A en la semana 20 era de 28,50 mm (4,14 mm), frente a 22,14 mm (1,53 mm) en el grupo no fisurado, por tanto 6,4 mm mayor (IC 95%: 0,6 - 12,1) ($p=0,027$), y en la semana 41 de 30,68mm (4,13 mm), frente a 24,30 mm (1,02 mm), por tanto 6,4 mm mayor (IC 95%: 0,2 - 12,6) ($p=0,041$).

Longitud de la cavidad nasal

El análisis de las mediciones longitudinales de la cavidad nasal en el plano dorsal o coronal (Tabla 18), reveló que, no se apreciaban diferencias significativas entre los grupos al finalizar el estudio, cuando finaliza el crecimiento craneofacial del modelo experimental, a pesar de un leve retraso en el crecimiento del complejo nasomaxilar en este sentido en el grupo tratado con la técnica de I/A a mitad del estudio o semana 20.

	SEMANA	PALADAR NORMAL Media (DE)	PALADAR HENDIDO Media (DE)	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL Media (DE)	INYECCIÓN/ADHESIÓN Media (DE)	<i>p</i> (ANOVA)
LONGITUD DE LA CAVIDAD NASAL	5	58,36(25,53)	43,83(6,45)	44,11(3,41)	40,70(1,76)	0,165
	20	101,14(4,97)	89,50(7,36)	92,38(3,94)	84,52(8,38)*	0.005
	41	111,30(7,74)	100,30(10,83)	104,53(3,10)	98,12(8,75)	0,074

Tabla 18. Medidas en mm de la longitud de la cavidad nasal. Resumen de medias, desviaciones estándar (DE) y significación estadística (* $p < 0,05$) de las medidas en cortes dorsales de la longitud de la cavidad nasal en las diferentes semanas de vida (5, 20, 41) de los cuatro grupos del estudio. En negrita, los valores cuya comparación resulta estadísticamente significativa.

En la semana 20 de vida, la longitud media de la cavidad nasal que presentaba el grupo tratado con la técnica de I/A era de 84,52 mm (8,38 mm) y la del grupo de paladar normal de 101,14 mm (4,97 mm), por tanto, era 16,6 mm más corto (IC 95%: 4,8 - 28,4) en el grupo tratado con esa técnica que en el de no fisurados ($p=0,004$).

Comparación resumida de los efectos de los dos tratamientos quirúrgicos empleados respecto al grupo de paladar normal y al de paladar hendido no tratado

En las siguientes dos tablas se comparan, de forma resumida, los efectos de la palatoplastia convencional y de la técnica de Inyección/Adhesión respecto al grupo de paladar normal (Tabla 19) y al grupo de paladar hendido (Tabla 20).

	VARIABLE	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL	INYECCIÓN/ ADHESIÓN
GRUPO DE PALADAR NORMAL	ANCURA DEL PALADAR ÓSEO	DISMINUYE	DISMINUYE
	ANCHURA DE HEMIPALADARES ÓSEOS	DISMINUYE	DISMINUYE
	INCLINACIÓN DE APÓFISIS ALVEOLARES	HACIA LABIAL	HACIA LABIAL
	INCLINACIÓN DE HEMIPALADARES ÓSEOS	HACIA DORSAL	NO AFECTA
	LONGITUD DE PALADAR ÓSEO	NO AFECTA	NO AFECTA
	ALTURA DE VÓMER	DISMINUYE	DISMINUYE
	ALTURA DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	NO AFECTA
	ANCHURA DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	AUMENTA (NIVEL 2) DISMINUYE (NIVEL 4)
	LONGITUD DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	NO AFECTA

Tabla 19. Comparación de los efectos de los dos tratamientos quirúrgicos empleados, respecto al grupo de paladar normal. Resumen de los efectos de la palatoplastia convencional y de la técnica de Inyección/Adhesión respecto al grupo de paladar normal, observados al final del estudio (semana 41) en los diferentes niveles analizados (1-5).

	VARIABLE	PALATOPLASTIA CONVENCIONAL	INYECCIÓN/ ADHESIÓN
GRUPO DE PALADAR HENDIDO	ANCURA DE PALADAR ÓSEO	NO AFECTA	NO AFECTA
	ANCHURA DE HEMIPALADARES ÓSEOS	NO AFECTA	NO AFECTA
	INCLINACIÓN DE APÓFISIS ALVEOLARES	HACIA LABIAL	NO AFECTA
	INCLINACIÓN DE HEMIPALADARES ÓSEOS	HACIA DORSAL	NO AFECTA
	LONGITUD DEL PALADAR ÓSEO	NO AFECTA	NO AFECTA
	ANCHURA DE HENDIDURA ÓSEA	DISMINUYE	NO AFECTA
	LONGITUD DE HENDIDURA ÓSEA	NO AFECTA	NO AFECTA
	DEFECTOS ÓSEOS LATERALES	APARECEN	NO APARECEN
	SUPERPOSICIONES DE HEMIPALADARES ÓSEOS	APARECEN	NO APARECEN
	ALTURA DE VÓMER	DISMINUYE	DISMINUYE
	ALTURA DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	NO AFECTA
	ANCHURA DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	NO AFECTA
	LONGITUD DE CAVIDAD NASAL	NO AFECTA	NO AFECTA

Tabla 20. Comparación de los efectos de los dos tratamientos quirúrgicos empleados, respecto al grupo de paladar hendido. Resumen de los efectos de la palatoplastia convencional y de la técnica de Inyección/Adhesión respecto al grupo de paladar hendido, observados al final del estudio (semana 41) en los diferentes niveles analizados (1-5).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En la formación del paladar secundario de los perros y otros mamíferos se observa la misma secuencia de procesos que en humanos (Freiberger y cols., 2021). La homología de la especie humana con otras especies, especialmente de mamíferos, es evidente desde un punto de vista anatómico y fisiológico, lo que nos permitiría deducir que los mecanismos de desarrollo son similares o incluso idénticos. Además, el hecho de que compartamos más del 90% de nuestros genes con perros y ratones, nos permite suponer que los programas genéticos que controlan el desarrollo embrionario sean similares en estas especies. Los genes ortólogos, aquellos que con un mismo origen evolutivo mantienen la misma función en diferentes especies, son claras evidencias de que la homología entre sus diferentes estructuras también tiene una base molecular (Moura y cols., 2017).

Partiendo de esta similitud en los procesos de desarrollo, el perro Pachón Navarro constituye un modelo ideal para el estudio de la fisura palatina en el ser humano debido, además de lo ya mencionado, a su tamaño, suficientemente grande para poder analizar las diferentes estructuras y medir con facilidad y precisión; a la elevada frecuencia de presentación, entre el 15-20% de fisura labial acompañada o no de fisura palatina transforamen mediana mayoritariamente (Martínez-Sanz y cols., 2011); a la posibilidad de mantener los individuos sin tratar gracias al sistema de alimentación desarrollado por nuestro grupo de investigación (Martínez-Sanz y cols., 2011); y al rápido desarrollo craneofacial durante el primer año de vida.

En el hombre, el crecimiento craneofacial y, en concreto el del complejo nasomaxilar, que es lo que nos compete en esta Tesis, viene determinado por factores genéticos y ambientales, destacando los factores raciales (Sathler y cols., 2014) y funcionales; factores todos ellos que afectan de igual modo a los pacientes con fisura labiopalatina. Dada la dificultad de hallar una muestra de tamaño considerable de pacientes adultos con fisura palatina no tratada, así como la imposibilidad ética de estudiar el crecimiento de pacientes fisurados sin tratar, uno de los mayores problemas en los estudios de crecimiento craneofacial en pacientes fisurados no tratados es la heterogeneidad en raza, edad y tipo de fisura en las muestras de dichos estudios, lo que hace que los resultados y conclusiones sean a veces muy dispares y no comparables entre los distintos trabajos.

Alteraciones óseas del complejo nasomaxilar en el perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita

Al igual que ocurre en medicina humana, se han identificado en cirugía veterinaria diferentes anormalidades maxilofaciales muy comúnmente asociadas a la fisura palatina, cuya extensión puede variar enormemente afectando al pronóstico y tratamiento (Nemec y cols., 2015). Se conoce poco de la asociación entre la presencia de fisura labiopalatina y la deficiencia de crecimiento intrínseco del complejo nasomaxilar. Aunque numerosos estudios en animales muestran la influencia de la palatoplastia en la inhibición del crecimiento maxilar, no está tan clara la influencia intrínseca de la fisura labial y palatina en el crecimiento del complejo maxilofacial. En un estudio de morfología facial que comparaba cefalometrías de pacientes con hendidura palatina bilateral completa sin reparar y pacientes sin hendidura, se observaron diferencias que, aunque pequeñas, podrían sugerir que los sujetos con hendiduras palatinas bilaterales tienen deterioro intrínseco del crecimiento que afecta la morfología facial a lo largo de toda la vida (Latif y cols., 2020).

El análisis de la morfología y crecimiento de los huesos del paladar y del complejo nasomaxilar mediante estudios tomográficos en diferentes etapas hasta la edad adulta, nos ha permitido estudiar en esta tesis el desarrollo de los mismos a lo largo del crecimiento de los perros afectados de fisura palatina sin tratar, comparándolos con los del grupo libre de esta patología.

Los resultados obtenidos en este trabajo en cuanto a la anchura del paladar mostraron que no existían diferencias significativas entre el grupo fisurado sin tratamiento y el grupo no fisurado, por lo que no parecería probable que la fisura palatina, por sí, afectara negativamente de un modo determinante al desarrollo del paladar óseo en su crecimiento transversal. En este sentido diferentes autores sostienen que a menudo los niños con paladar hendido sin tratar presentan un potencial de crecimiento maxilar normal con unas dimensiones de las arcadas dentarias también normales. Una de las razones por las que se desarrollarían unas dimensiones maxilares normales podría ser la función muscular a lo largo de la vida del paciente (Latief y cols., 2012).

Por el contrario, sí se observaron diferencias significativas en cuanto a las anchuras medias de los hemipaladares óseos, que fueron menores en el grupo fisurado sin tratar que en el no fisurado en varios de los niveles estudiados, sugiriendo, por tanto, la presencia de una menor cantidad de tejido óseo palatal en los primeros.

En este aspecto existe desde hace años la controversia en cuanto a si la cantidad de tejido palatal óseo se ve afectada en pacientes que sufren de fisura palatina o no. Tampoco está claro si esta posiblemente menor cantidad de tejido, o la malposición de los hemipaladares o ambos son determinantes en la anchura de la fisura palatina (Latief y cols., 2012).

Nuestros resultados en cuanto a la inclinación de los hemipaladares mostraron una posición de horizontalidad de los mismos sin hallar diferencias significativas entre el grupo afectado de fisura palatina sin tratar y el grupo no afectado. Este análisis, unido a la menor cantidad de hueso observada en el paladar, nos permite sugerir que sea este déficit, y no la inclinación de los hemipaladares, el responsable de la anchura de la hendidura palatina ósea.

Atendiendo a las medidas longitudinales realizadas, los resultados obtenidos en este estudio, comparando el grupo afectado de fisura palatina sin tratar con el grupo libre de esta patología, muestran una longitud del paladar óseo semejante en ambos grupos, coincidiendo con los estudios de Shetye y Evans (2006), en los que los pacientes afectados de fisura labiopalatina unilateral completa sin tratar mostraban un maxilar de tamaño normal y posición prognática respecto a los no fisurados, con una longitud semejante al grupo control; y de Diah y cols. (2007) en el que el desarrollo sagital del maxilar en pacientes fisurados es comparable al de la población normal. Con estos resultados podemos sugerir que existe un potencial crecimiento anteroposterior normal del maxilar en los perros fisurados sin tratar al igual que ocurriría en humanos.

Debido al hecho ya comentado de la dificultad de encontrar un tamaño muestral adecuado de pacientes humanos afectados de fisura labiopalatina sin tratar, lo que hace que en los estudios publicados se incluyan pacientes con diferente edad o tipo de fisura (Latief y cols., 2020), en la literatura se han sugerido dispares resultados y conclusiones mostrando que el maxilar en los individuos con fisura palatina podría ser menor (Doğan y cols., 2006), semejante (Shetye y Evans, 2006, Diah y cols., 2007) o mayor (Will, 2000) que en los pacientes de paladar normal.

En lo referente al análisis de las estructuras nasales, se encontró un vómer significativamente menor en altura en el grupo fisurado sin tratar, respecto al no fisurado, en los tres momentos analizados, reflejando una hipoplasia del mismo en los perros fisurados a lo largo de todo su desarrollo. La causa posible de esta deficiencia sería la falta de estimulación para su crecimiento vertical al no encontrarse unido a los huesos del

paladar. En trabajos donde se realizaron análisis retrospectivos de estudios de tomografía computarizada se observaron alteraciones del vómer en el 74% de los perros afectados de fisura palatina congénita y en el 100% de los afectados de fisura labiopalatina congénita, debido, seguramente, a la falta de fusión total o parcial de las apófisis palatinas del maxilar con el vómer (Peralta y cols., 2017). En el presente estudio esta alteración del vómer apareció en el 100% de nuestros individuos, por lo que podemos considerarla, al igual que afirma Nemec (2015), como un defecto craneomaxilofacial común en perros con fisura palatina congénita. En medicina humana las malformaciones del vómer han sido poco descritas en pacientes con fisura palatina. Ren y cols. (2015) establecieron una clasificación de las mismas en la fisura palatina submucosa, tomando como referencia su unión o no con el paladar, evidenciada en imágenes de TC y determinando, en concordancia con Grzonka y cols. (2001), que la extensión de la hipoplasia del vómer no estaba necesariamente correlacionada con la extensión de la malformación del paladar duro.

En un estudio previo de nuestro grupo de investigación, los análisis de las imágenes tomográficas revelaron diferencias en las estructuras nasales entre perros Pachón Navarro de paladar hendido y perros de la misma raza sin fisura, presentando los primeros un tabique nasal más corto, separado del maxilar, junto a endoturbinados hipoplásicos y una menor anchura aparente del complejo nasomaxilar, con los dos procesos alveolares del maxilar más cercanos (Paradas-Lara y cols., 2014). Otros autores como Nemec y cols. (2015) y Pankowski y cols. (2018) observaron de igual modo, hipoplasia del septo nasal y de los endoturbinados en imágenes de tomografía computarizada de perros fisurados de otras razas. Sin embargo, ninguno de estos estudios hacía referencia a unas medidas nasales diferentes entre fisurados y no fisurados. En cambio, en esta Tesis Doctoral sí se ha realizado un análisis de las dimensiones de la cavidad nasal (altura, anchura y longitud) con resultado negativo en cuanto a que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo fisurado no tratado y el no fisurado al final del estudio, semana 41. Por tanto, podemos sugerir que a pesar de la existencia de otras diferencias en el complejo nasomaxilar, las medidas nasales son semejantes en nuestro modelo de perro Pachón Navarro independientemente de la presencia o no de la fisura palatina. Por el contrario, los niños recién nacidos con fisura labiopalatina unilateral o bilateral presentan, un volumen de la vía aérea nasal, y por tanto de sus dimensiones, reducido en el lado fisurado respecto al no fisurado, tendiendo posteriormente a aumentar significativamente con la edad (Starbuck y cols., 2014). Una posible explicación al hecho de que, en nuestro modelo, no se hallen diferencias en las dimensiones de la cavidad nasal, pese a las alteraciones

morfológicas del modelo de perro Pachón Navarro con fisura palatina congénita, podría estar en el mantenimiento de la función normal (respiratoria y de deglución) gracias al empleo de la técnica de alimentación descrita por Martínez-Sanz y cols. (2011).

En un trabajo previo de este equipo de investigación (Paradas-Lara y cols., 2014), la comparación en modelos de escayola del paladar de los perros con paladar normal y fisurado sin operar sugirió que la propia fisura palatina afectaría al crecimiento del paladar, resultando más corto y más estrecho que el de los controles de paladar normal. Sin embargo, en este trabajo, las mediciones realizadas sobre imágenes de tomografía computarizada han permitido descartar diferencias a nivel óseo.

Consecuencias óseas, analizadas mediante tomografía computarizada, del tratamiento quirúrgico de la fisura palatina

La palatoplastia convencional ha sido considerada por muchos autores como la responsable de la reducción en el crecimiento del maxilar, su retrusión y la maloclusión dentaria observables en la adolescencia de los pacientes fisurados (Sadove y cols., 2004). Se han descrito alteraciones morfológicas a nivel maxilar (Liao y cols., 2010), base del cráneo (Doğan y cols., 2006, Liu y cols., 2011) y arcadas dentarias (Schliephake y cols., 2006) en los pacientes fisurados operados en comparación con pacientes fisurados sin tratar y la población sana.

En la presente Tesis Doctoral se han estudiado las consecuencias óseas en el complejo nasomaxilar de la técnica convencional de palatoplastia con elevación de colgajos mucoperiosticos palatinos sobre el modelo de perro Pachón Navarro con fisura labiopalatina mediana completa congénita, así como las consecuencias producidas tras el tratamiento de mínima intervención denominado técnica de Inyección-Adhesión (Martínez-Álvarez y cols., 2013) y se han comparado con la morfología ósea de perros de la misma raza con paladar normal o hendido sin tratar.

En lo referente a la anchura del paladar, el análisis de los resultados obtenidos en este trabajo mostraron que, partiendo de una situación inicial (semana 5) en la que los cuatro grupos eran prácticamente comparables, tras el tratamiento quirúrgico (semana 20) los fisurados tratados con palatoplastia convencional y los tratados con la técnica de Inyección/Adhesión, presentaban un paladar significativamente más estrecho en la zona media y posterior respecto al grupo de paladar normal, pero no respecto al grupo fisurado no tratado como podría esperarse de acuerdo con lo observado por Paradas-Lara (2016)

en el modelo experimental de Pachón Navarro, manteniéndose esta circunstancia hasta el final del estudio (semana 41). Podemos sugerir, por tanto, que esta hipoplasia maxilar transversal pueda deberse al tratamiento quirúrgico, como afirman Li y cols. (2015) y Kochhar y cols. (2020), considerando que, como ya se analizó anteriormente, el grupo fisurado sin tratar presentaba un crecimiento normal en anchura del paladar.

La falta de crecimiento transversal en pacientes fisurados tras el tratamiento quirúrgico se ha atribuido habitualmente a la denudación mucoperióstica y a las cicatrices laterales producidas en el paladar (Schliephake y cols., 2006, Liao y cols., 2010), mientras que en los tratados con la técnica de Inyección/Adhesión, en los que no se producen estas lesiones quirúrgicas, podría deberse a la generación de tensiones por la cicatriz producida en la línea media y a la aparición de puentes óseos, que en ambos casos llevarían a los dos hemipaladares hacia la línea media (Paradas-Lara, 2016).

Asimismo, se observaron diferencias significativas en cuanto a las anchuras medias de los hemipaladares óseos que resultaron menores, tanto antes como después del tratamiento quirúrgico, en los grupos fisurados sometidos al mismo, respecto al no fisurado, en varios de los niveles estudiados. Dado que esta menor anchura media también fue identificada en el grupo fisurado sin tratar frente al grupo no fisurado, podemos inferir que no está causada únicamente por el tratamiento quirúrgico, sino que aparece de manera intrínseca a la presencia de la fisura palatina congénita (Diah y cols., 2007, Latief y cols., 2012).

Los grupos tratados con palatoplastia convencional y con la técnica de Inyección/Adhesión presentaron una rotación estadísticamente significativa hacia labial de las apófisis alveolares del maxilar a varios niveles, principalmente a nivel de segundo y cuarto premolar (niveles 3 y 4), respecto al grupo no tratado, posiblemente en un intento de compensación dentoalveolar (Kappen y cols., 2017) de la menor anchura del paladar que aparece tras la cirugía en esa zona media y posterior.

La bóveda palatina fue significativamente más alta en el grupo tratado con palatoplastia convencional respecto al grupo de paladar normal a nivel medio del paladar, debido a una inclinación hacia dorsal de ambos hemipaladares óseos, izquierdo y derecho. Esta mayor altura de la bóveda palatina respecto al grupo normal estaría causada por la influencia combinada de la fisura palatina congénita y del tratamiento de palatoplastia convencional, con mayor peso en este último factor quirúrgico, dado que este aumento en altura y anchura de la bóveda palatina no resulta significativo respecto al grupo de paladar

hendido sin tratar, donde sólo influye la malformación per se. La influencia de la cirugía podría explicarse por la formación de tejido cicatricial fibroso en las áreas de denudación mucoperiósticas, potentemente adherido al hueso (Kurokawa y cols., 2008) y por las tensiones producidas sobre los hemipaladares por las suturas media y laterales de la técnica convencional de palatoplastia. Ambos elementos causarían una reducción de la distensibilidad de la fibromucosa palatina, impidiendo un correcto desarrollo transversal del paladar y provocando la inclinación hacia dorsal de los hemipaladares (Paradas-Lara, 2016).

Atendiendo a las medidas longitudinales realizadas, el análisis de los resultados obtenidos en este estudio, muestran una longitud del paladar óseo sin diferencias significativas al final del crecimiento craneofacial, comparando ambos grupos tratados con el no fisurado y con el fisurado sin tratar. Sin embargo, si se detectó un leve retraso en el crecimiento del paladar en este sentido, en el grupo tratado con la técnica de Inyección/Adhesión a mitad del estudio o semana 20, respecto al grupo no fisurado. Posiblemente, este retraso en el grupo de Inyección/Adhesión se deba a la intervención quirúrgica temprana de la semana 6, momento de no intervención en ninguno de los otros tres grupos. En consecuencia, el tratamiento quirúrgico no tendría ninguna influencia persistente sobre la longitud final del paladar, y por tanto las cicatrices laterales y los defectos óseos que aparecen tras la palatoplastia no afectarían a las suturas incisivo-maxilar y palatino maxilar, áreas de crecimiento anteroposterior del paladar (Paradas-Lara, 2016). En este mismo sentido, (Zheng y cols., 2016) describen el efecto menor de la palatoplastia en el desarrollo anteroposterior del maxilar, ya que hallaron en su estudio una reducción no significativa de la longitud del maxilar en los pacientes fisurados operados, tras compararlos con pacientes de paladar fisurado no tratado y de paladar normal.

En lo referente a las dimensiones de anchura y longitud de la fisura palatina a nivel óseo analizadas en este estudio, los tres grupos que la presentaban fueron semejantes entre sí durante el desarrollo craneofacial, salvo al final del estudio en que se observó una anchura significativamente menor a nivel del paladar medio (segundo premolar) en el grupo tratado con palatoplastia convencional respecto al grupo fisurado sin tratar. No parece, por consiguiente, que ninguna de las dos técnicas quirúrgicas tenga una repercusión determinante sobre las dimensiones óseas de la hendidura palatina más allá de la reducción puntual descrita. Aunque se han realizado escasos estudios, con tamaños muestrales pequeños, sobre los cambios en la hendidura ósea en pacientes afectados de fisura labio palatina tras la palatoplastia y se necesitarían más

investigaciones para validar resultados, Scheuermann y cols. (2019) y Choi y cols. (2012) determinaron en pacientes con fisura labiopalatina unilateral completa, mediante tomografía computarizada realizada alrededor de 8 años tras la intervención quirúrgica, que la mayor porción de hueso regenerado, que aparecía en todos los pacientes, se encontraba habitualmente en la mitad anterior del paladar duro, y la hendidura ósea más ancha normalmente en el tercio anterior y posterior. En nuestro estudio, en cambio, la mayor anchura de fisura ósea se observó en todos los grupos y edades en el tercio anterior a nivel del canino (nivel 2). Coinciden en este nivel dos hechos que podrían explicarlo: por un lado, la presencia de las fisuras palatinas propias de la especie canina y, por otro, la ausencia en los perros Pachón Navarro afectados de fisura palatina mediana de las apófisis palatinas de los huesos incisivos, que conformarían los bordes mediales de las mismas.

Al citado nivel del segundo premolar se observó una de las peculiaridades macroscópicas ya descritas por Martínez-Álvarez y cols. (2013) y Paradas-Lara y cols. (2014): los defectos óseos laterales. Estos defectos aparecen a los lados de la fisura palatina congénita a nivel premolar, por tanto, en las apófisis palatinas del maxilar, tras la aplicación de la palatoplastia convencional, permaneciendo la mayoría de ellos hasta el final del crecimiento craneofacial. En los estudios realizados en la semana 20, se observaron en el 83% de los casos (5/6); de modo unilateral en el 50% (3/6) y bilateralmente en el 33% (2/6). Posteriormente, al final del estudio, se evidenció una reducción en la anchura de los defectos óseos en todos los casos, llegando a desaparecer bilateralmente en un caso y unilateralmente en otro. Posiblemente la causa de la aparición de estos defectos óseos laterales resida en los efectos de las incisiones quirúrgicas realizadas, durante la palatoplastia, en la proximidad de la arteria palatina, que es elevada junto al colgajo bipediculado dejando expuesto el surco que ocupaba el vaso a lo largo de la apófisis palatina del hueso maxilar. Este surco, excavado en el paladar, presenta normalmente un menor grosor óseo que, unido a la denudación mucoperióstica, podría ser el motivo de la aparición de los defectos óseos laterales que, como ya se ha mencionado, se reducen en anchura, hasta desaparecer en algún caso, al final del estudio. Apoyando esta idea, un estudio realizado en ratones por Li y cols. (2015) en el que se efectuaba un procedimiento quirúrgico sobre la línea media palatina, con elevación del mucoperiostio, determinó una extensa destrucción de hueso a los cuatro días de la intervención y una posterior formación de tejido óseo nuevo a los siete días de la misma.

Otra de las peculiaridades macroscópicas que se observaron en el grupo tratado con palatoplastia convencional (en el 50% de los casos) tras la intervención quirúrgica, y hasta el final del estudio en la mayoría de los casos, fue el colapso de los bordes mediales de los hemipaladares óseos en la porción más posterior del paladar. Este colapso de los hemipaladares se manifestó con bordes mediales de los hemipaladares óseos evertidos y dirigidos hacia nasal, llegando en algunos casos a la fusión de ambos bordes óseos de la fisura palatina, ya descrito en humano (Saijo y cols., 2010), y a una superposición parcial de un hemipaladar óseo sobre el contralateral en uno de los perros estudiados. Como ya se ha comentado previamente, parece existir en este grupo una contención en el crecimiento en sentido transversal, que parece consecuencia de las cicatrices laterales que se producen en la fibromucosa palatina tras la palatoplastia. Sin embargo, cabe recordar que es a nivel posterior donde el potencial de crecimiento en la línea media del paladar es mayor (Bjork y Skieller, 1976), por lo que pudiera ser este crecimiento óseo a partir de los bordes mediales de los hemipaladares el que siguiera produciéndose, pero, al verse reducida la expansión maxilar, provocara que los hemipaladares chocaran modelando el crecimiento hacia nasal de sus bordes, generando fusión de los mismos, cerrando la fisura de forma ósea o superponiendo ambos procesos palatinos.

En lo referente al análisis de las estructuras nasales, las imágenes mostraron un vómer significativamente menor en altura durante todo el estudio en los dos grupos tratados respecto al grupo no fisurado, del mismo modo que ocurría, como ya ha sido mencionado, en el grupo fisurado sin tratar. Por el contrario, no se detectaron diferencias significativas en este aspecto entre los tres grupos con fisura palatina congénita, por lo que la hipoplasia del vómer a lo largo de todo su desarrollo posiblemente se deba únicamente a esta, y no a los tratamientos quirúrgicos a los que se han visto sometidos los grupos III y IV, que no afectarían ni positiva, ni negativamente en su crecimiento. Así, la falta de fusión total o parcial de las apófisis palatinas del maxilar y de las apófisis palatinas del hueso incisivo con el vómer (Peralta y cols., 2017) sería la responsable de su hipoplasia en todos los grupos afectados de fisura palatina, tratados o no.

Tampoco afectaron los tratamientos quirúrgicos a la altura de la cavidad nasal significativamente al final del desarrollo, ya que no se hallaron diferencias estadísticas entre los grupos tratados y los grupos de paladar fisurado sin tratar y de paladar normal en semana 41. A pesar de que inicialmente causaran una reducción de la altura de la cavidad nasal a nivel anterior, respecto al grupo no fisurado. En este sentido Khanna y cols. (2012) describieron una reducción en altura y anchura de la cavidad nasal en

pacientes humanos tratados, pero en este caso frente a no tratados con fisura labiopalatina.

No podemos decir lo mismo en cuanto a la anchura de la cavidad nasal, ya que, aunque los tratamientos en nuestro estudio no presentan efectos significativos sobre las medidas nasales transversales en comparación con el grupo fisurado no tratado, sí lo hacen cuando se comparan con el grupo sin fisura palatina congénita. La técnica de Inyección/Adhesión produce un ensanchamiento de la cavidad nasal a nivel canino, mientras que la palatoplastia produce una reducción de la misma que no se mantiene en el tiempo. Diferentes estudios reflejan esta disparidad. Abuhijleh y cols. (2014) observaron, mediante cefalometrías en niños y adultos, que la anchura de la cavidad nasal era mayor en el grupo con fisura labiopalatina sometido a palatoplastia respecto al grupo no fisurado, en los diferentes periodos de crecimiento, mientras que, por el contrario, Kochhar y cols. (2020) determinaron una reducción significativa de las dimensiones nasales transversales mediante tomografía computarizada en niños.

Finalmente, el mismo comportamiento observado en cuanto al crecimiento en longitud del paladar ocurre en la cavidad nasal. No se hallaron diferencias entre grupos con respecto a la longitud de la cavidad nasal, que resulta de dimensiones comparables en todos los grupos al finalizar el desarrollo. No obstante, se encontró un retraso en su crecimiento anteroposterior en el grupo fisurado tratado con la técnica de Inyección/Adhesión en la semana 20, que posteriormente fue resuelto en una longitud comparable a la de los demás grupos al finalizar el estudio. Parece lógico esperar este comportamiento por la interrelación entre las estructuras nasales y maxilares, y su crecimiento como estructura de conjunto.

Ventajas de la técnica de Inyección/Adhesión, como cirugía de mínima invasión para el tratamiento de la fisura palatina, sobre la morfología y el crecimiento óseo del complejo nasomaxilar

El crecimiento craneofacial en humanos afectados de fisura labiopalatina se ve influido por su potencial genético inherente, las deficiencias funcionales debidas a la fisura y las intervenciones quirúrgicas para su resolución (Khanna y cols., 2012). El tratamiento óptimo de la fisura labial y/o palatina es difícil de encontrar debido a la gran variabilidad de malformaciones y de la respuesta particular de cada paciente al mismo. Existen muchas técnicas diferentes con sus modificaciones y diferentes edades de aplicación, dependiendo su elección de la extensión de la hendidura y de las preferencias del

cirujano (Worley y cols., 2018) y todas con el propósito de mejorar el desarrollo del habla, el crecimiento facial y la función velofaríngea (Farronato y cols., 2014).

Son muchas las técnicas descritas y probadas para mejorar los resultados del cierre quirúrgico de la fisura de paladar y reducir las secuelas y consecuencias adversas que la técnica clásica genera, como el cierre incompleto, la presencia de fístulas oronasales y, sobre todo, la tensión tisular provocada por la cicatrización por segunda intención de las áreas laterales de hueso denudado de epitelio y periostio, cuya implicación en el crecimiento craneofacial ha sido descrita y cuestionada por multitud de autores. Algunas de estas técnicas han probado: el empleo de injertos de hueso en la línea media en perros (Ishikawa y cols., 1994); el uso de expansores osmóticos del tejido en los bordes de la fisura en gatos (van Damme y cols., 1997) y en niños (Kobus, 2007); la aplicación de sustitutos dérmicos (Kurokawa y cols., 2010) y el empleo de aloinjertos dérmicos acelulares para cubrir las áreas laterales de denudación epitelio-periostica (Aziz y cols., 2011).

Con este mismo objetivo nuestro equipo de investigación desarrolló esta técnica de mínima invasión denominada de Inyección/Adhesión. Independientemente de la mayor facilidad de ejecución de la técnica y de ser menos cruenta que la palatoplastia convencional, la Inyección/Adhesión presentó varias ventajas observables mediante el estudio tomográfico del complejo nasomaxilar en el Pachón Navarro.

El desarrollo transversal del paladar de los perros operados con la técnica de Inyección/Adhesión, en lo que a posición y morfología de los hemipaladares se refiere, fue mejor que el de los perros operados con palatoplastia convencional. Los hemipaladares presentaron una posición mucho más cercana a la horizontalidad, semejante a la que presentaron los perros no fisurados y los fisurados no tratados, en comparación con la bóveda palatina inclinada dorsalmente resultado de la palatoplastia convencional. Este mejor posicionamiento de los huesos del paladar podría deberse a la existencia de una única cicatriz en el plano medio, frente a dos laterales y una medial que se creaban en la palatoplastia convencional. La estabilización de los hemipaladares al realizar la adhesión de los mismos sin elevar colgajos ni producir denudación epitelio-periostica, evitando así la tensión cicatricial transversal, permitiría un crecimiento más armónico del complejo nasomaxilar (Paradas-Lara, 2016).

Otra significativa mejora en cuanto a morfología del paladar en el grupo tratado con la técnica de Inyección/Adhesión fue la ausencia dos importantes alteraciones

macroscópicas que sí se observaron en el grupo tratado con palatoplastia: los defectos óseos laterales y la superposición de hemipaladares. Posiblemente la ausencia de las incisiones laterales y del posterior levantamiento de los colgajos mucoperiósticos explique el mejor comportamiento de la técnica mínimamente invasiva, puesto que la arteria palatina conservaría su posición anatómica sin exposición cruenta del surco propio de la misma y no existiría denudación mucoperióstica, con la tensión cicatricial subsecuente (Kurokawa y cols., 2008). Por tanto, este mejor desarrollo del complejo nasomaxilar en cuanto a morfología y disposición del paladar, observado mediante tomografía computarizada en los perros Pachón Navarro sometidos a la técnica de Inyección/Adhesión, supone una importante ventaja frente a los tratamientos con palatoplastia convencional que se realizan actualmente.

Futuros estudios empleando un mayor tamaño muestral y unas técnicas más modernas de diagnóstico por la imagen y de tratamiento de las mismas podrían arrojar más luz sobre esta nueva técnica mínimamente invasiva en busca de un mejor tratamiento de la fisura palatina y una disminución de las complicaciones postquirúrgicas.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La fisura palatina congénita altera la morfología ósea del complejo nasomaxilar del perro Pachón Navarro, que muestra una menor cantidad de tejido óseo palatal; una hendidura palatina ósea cuya anchura depende de este déficit e hipoplasia del hueso vómer.
2. Por el contrario, la fisura palatina por sí misma no produce alteraciones de longitud ni anchura en el complejo nasomaxilar, ni a nivel maxilar ni a nivel de la cavidad nasal.
3. Los tratamientos quirúrgicos para el cierre de la fisura palatina alteran la morfología ósea del complejo nasomaxilar. En concreto, generan un maxilar transversalmente menor, con hemipaladares óseos más estrechos, una rotación hacia labial de apófisis alveolares a nivel premolar y repercusiones en la anchura de la cavidad nasal.
4. Adicionalmente, la palatoplastia convencional genera en los perros defectos óseos laterales a la fisura palatina a nivel premolar, que en su mayoría permanecen, pese a reducir su tamaño, hasta el final del desarrollo craneofacial; un colapso de los bordes mediales de los hemipaladares óseos a nivel posterior y una elevación de la bóveda palatina ósea a nivel medio del paladar.
5. Por otro lado, los tratamientos quirúrgicos no afectan a la longitud del paladar ni de la cavidad nasal; así como tampoco a la altura de la cavidad nasal, ni a las dimensiones de la fisura palatina ósea de forma determinante.
6. La técnica de Inyección/Adhesión presenta ventajas sobre la palatoplastia convencional, ya que no provoca dos de las alteraciones atribuibles en este estudio a la técnica clásica (defectos óseos laterales y colapso de hemipaladares) y proporciona en este modelo una morfología maxilar y una posición de hemipaladares mejores.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA**A**

- Abuhijleh, E., Aydemir, H., Toygar-Memikoğlu, U., 2014. Three-dimensional craniofacial morphology in unilateral cleft lip y palate. *J. Oral Sci.* 56, 165–172. <https://doi.org/10.2334/josnusd.56.165>
- Acs, N., Bánhidly, F., Puhó, E.H., Czeizel, A.E., 2006. Acute respiratory infections during pregnancy y congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Congenit. Anom.* 46, 86–96. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2006.00108.x>
- Acs, L., Bányai, D., Nemes, B., Nagy, K., Ács, N., Bánhidly, F., Rózsa, N., 2020. Maternal-related factors in the origin of isolated cleft palate-A population-based case-control study. *Orthod. Craniofac. Res.* 23, 174–180. <https://doi.org/10.1111/ocr.12361>
- Allori, A.C., Mulliken, J.B., Meara, J.G., Shusterman, S., Marcus, J.R., 2017. Classification of Cleft Lip/Palate: Then y Now. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 54, 175–188. <https://doi.org/10.1597/14-080>
- Alpak, H., Mutuş, R., Onar, V., 2004. Correlation analysis of the skull y long bone measurements of the dog. *Ann. Anat. Anat. Anz. Off. Organ Anat. Ges.* 186, 323–330. [https://doi.org/10.1016/S0940-9602\(04\)80050-5](https://doi.org/10.1016/S0940-9602(04)80050-5)
- Aoki, A., Kawamoto, T., Aoki, K., Inokuchi, T., Kudoh, A., Nagahama, K., Baba, Y., Suzuki, S., Ohya, K., Moriyama, K., 2010. Amount of bone lengthening affects blood flow recovery y bone mineralization after distraction osteogenesis in a canine cleft palate model. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 47, 303–313. <https://doi.org/10.1597/08-019.1>
- Arosarena, O.A., 2007. Cleft lip y palate. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 40, 27–60.
- Aziz, S.R., Rhee, S.T., Ziccardi, V.B., 2011. Acellular Dermal Graft Augmentation of Primary Palatoplasty: Case Report y Review of the Literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 69, 1221–1224. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.002>

B

- Baker, N.E., Li, K., Quiquand, M., Ruggiero, R., Wang, L.-H., 2014. Eye development. *Methods, Drosophila developmental biology methods* 68, 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.04.007>
- Bannasch, D., Young, A., Myers, J., Truvé, K., Dickinson, P., Gregg, J., Davis, R., Bongcam-Rudloff, E., Webster, M.T., Lindblad-Toh, K., Pedersen, N., 2010. Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. *PLoS One* 5, e9632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009632>
- Berkowitz, S., 2013. *Cleft Lip y Palate: Diagnosis y Management.* Springer Science y Business Media.
- Bille, C., Skytthe, A., Vach, W., Knudsen, L.B., Andersen, A.-M.N., Murray, J.C., Christensen, K., 2005. Parent's age y the risk of oral clefts. *Epidemiol. Camb. Mass* 16, 311–316. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000158745.84019.c2>
- Bjork, A., Skieller, V., 1976. Postnatal growth y development of the maxillary complex. *Factors Affect. Growth Midface* 61–69.
- Boletín Oficial de Navarra, 2006. ORDEN FORAL 270/2006, de 14 de agosto, del Consejero de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se reconoce el estándar racial y funcional de la raza canina Pachón Navarro. [WWW Document]. URL <http://bon.navarra.es/es/anuncio/-/texto/2006/115/7> (accessed 5.23.20).

- Budras KD, McCarthy PH, Fricke W, Ritcher R., 2005. Atlas de Anatomía del Perro. Barcelona. Ediciones S.
- Burdi, A.R., Faist, K., 1967. Morphogenesis of the palate in normal human embryos with special emphasis on the mechanisms involved. *Am. J. Anat.* 120, 149–159. <https://doi.org/10.1002/aja.1001200112>
- Burdi, A.R., 1968. Distribution of midpalatine cysts: a reevaluation of human palatal closure mechanisms. *J. Oral Surg. Am. Dent. Assoc.* 1965 26, 41–45.
- Burdi, A.R., Silvey, R.G., 1969. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J.* 6, 1–7.
- Burdi, A.R., 1977. Cleft lip y palate research: an updated state of the art. Section I. Epidemiology, etiology, y pathogenesis of cleft lip y palate. *Cleft Palate J.* 14, 261–269.

C

- Campbell, G., 1997. Animal research. *Plast. Reconstr. Surg.* 100, 1361. <https://doi.org/10.1097/00006534-199710000-00055>
- Canine Embryonic Atlas [WWW Document], 2018. . Cornell Univ. Coll. Vet. Med. URL <https://www.vet.cornell.edu/canine-atlas> (accessed 5.7.20).
- Carlson, B., 2019. Embriología humana y biología del desarrollo, 6ª edición, Ed. Elsevier. Disponible en ClinicalKey Student.
- Carmichael, S.L., Shaw, G.M., 1999. Maternal corticosteroid use y risk of selected congenital anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 86, 242–244. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990917\)86:3<242::aid-ajmg9>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990917)86:3<242::aid-ajmg9>3.0.co;2-u)
- Cheng, H.-Q., Huang, E.-M., Xu, M.-Y., Shu, S.-Y., Tang, S.-J., 2012. PVRL1 as a Candidate Gene for Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate: No Evidence for the Involvement of Common or Rare Variants in Southern Han Chinese Patients. *DNA Cell Biol.* 31, 1321–1327. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1556>
- Chierici, G., Harvold, E.P., Dawson, W.J., 1970. Morphologic adaptations secondary to the production of experimental cleft palate in primates. *Cleft Palate J.* 7, 59–67.
- Choi, J., Kwon, G.-Y., Kim, S., Choi, T.H., 2012. The long-term changes of hard palatal bony cleft defects after palatoplasty in unilateral complete cleft lip y palate. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 65, 1461–1467. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.05.025>
- Cobourne, M.T., 2012. Cleft Lip y Palate: Epidemiology, Aetiology, y Treatment. Karger Medical y Scientific Publishers.
- Cohen, S.R., Kalinowski, J., LaRossa, D., Randall, P., 1991. Cleft palate fistulas: a multivariate statistical analysis of prevalence, etiology, and surgical management. *Plast. Reconstr. Surg.* 87, 1041–1047.
- Concannon, P., Whaley, S., Lein, D., Wissler, R., 1983. Canine gestation length: variation related to time of mating y fertile life of sperm. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1819–1821.
- Contera y Contera, 1999. Alajú - Pachón Navarro - Old Spanish Pointer [WWW Document]. URL <http://www.pachonnavarro.com/> (accessed 5.23.20).
- Contera y Contera, 2011. Aclaraciones sobre la nariz partida o labio leporino [WWW Document]. Pachón Navarro - Alajú. URL http://www.pachonnavarro.com/contenidos/index.php?option=com_content&view=article&id=203&Itemid=219 (accessed 5.23.20).
- Contera, 2015. Cronología: Resumen verdadero de acontecimientos [WWW Document]. URL

http://www.pachonnavarro.com/contenidos/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=60 (accessed 5.23.20).

Cordero, D.R., Brugmann, S., Chu, Y., Bajpai, R., Jame, M., Helms, J.A., 2011. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am. J. Med. Genet. A.* 155A, 270–279. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33702>

Cramer, M., 1998. Experiments using animals. *Plast. Reconstr. Surg.* 102, 926–927. <https://doi.org/10.1097/00006534-199809030-00069>

D

DeRoo, L.A., Wilcox, A.J., Drevon, C.A., Lie, R.T., 2008. First-trimester maternal alcohol consumption y the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 168, 638–646. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn186>

Diah, E., Lo, L.-J., Huang, C.-S., Sudjatmiko, G., Susanto, I., Chen, Y.-R., 2007. Maxillary growth of adult patients with unoperated cleft: answers to the debates. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 60, 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.10.004>

Diewert, V.M., 1985. Growth movements during prenatal development of human facial morphology. *Prog. Clin. Biol. Res.* 187, 57–66.

Diewert, V.M., Shiota, K., 1990. Morphological observations in normal primary palate y cleft lip embryos in the Kyoto collection. *Teratology* 41, 663–677. <https://doi.org/10.1002/tera.1420410603>

Dixon, M.J., Marazita, M.L., Beaty, T.H., Murray, J.C., 2011. Cleft lip y palate: understanding genetic y environmental influences. *Nat. Rev. Genet.* 12, 167–178. <https://doi.org/10.1038/nrg2933>

Doğan, S., Öncü, G., Akın, Y., 2006. Craniofacial development in children with unilateral cleft lip y palate. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 44, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2005.07.023>

Drake, A.G., Klingenberg, C.P., 2008. The pace of morphological change: historical transformation of skull shape in St Bernard dogs. *Proc. Biol. Sci.* 275, 71–76. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1169>

E

Evans, H.E., Sack, W.O., 1973. Prenatal development of domestic y laboratory mammals: growth curves, external features y selected references. *Zentralblatt Vet. Reihe C Anat. Histol. Embryol.* 2, 11–45. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1973.tb00253.x>

Evans, H.E., Lahunta, A. de, 2013. *Miller's Anatomy of the Dog - E-Book*. Elsevier Health Sciences.

F

Farré Pagés, N., Augé Castro, M.L., Alaejos Algarra, F., Mareque Bueno, J., Ferrés Padró, E., Hernández-Alfaro, F., 2011. Relation between bone density y primary implant stability. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 16, e62–7. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e62>

Farronato, G., Cannalire, P., Martinelli, G., Tubertini, I., Giannini, L., Galbiati, G., Maspero, C., 2014. Cleft lip and/or palate: review. *Minerva Stomatol.* 63, 111–126.

Ferguson, M.W., 1988. Palate development. *Dev. Camb. Engl.* 103 Suppl, 41–60.

Finnell, R.H., Shaw, G.M., Lammer, E.J., Brandl, K.L., Carmichael, S.L., Rosenquist, T.H., 2004. Gene-nutrient interactions: importance of folates y retinoids during early

embryogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198, 75–85.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.09.031>

Freiberger, K., Hemker, S., McAnally, R., King, R., Meyers-Wallen, V.N., Schutte, B.C., Fyfe, J.C., 2021. Secondary Palate Development in the Dog (*Canis lupus familiaris*). *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 58, 230–236. <https://doi.org/10.1177/1055665620943771>

Freng, A., Voss, R., 1982a. Compensatory growth of the dental arches in hypoplasia of the maxillary base. A biometrical analysis in the domestic cat. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 16, 225–231. <https://doi.org/10.3109/02844318209026211>

Freng, A., Voss, R., 1982b. Bony or connective tissue union of operated experimental palatal clefts: implications on growth of the dentomaxillary complex. A biometrical study in the domestic cat. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 16, 233–238. <https://doi.org/10.3109/02844318209026213>

G

Garne, E., Hansen, A.V., Morris, J., Zaupper, L., Addor, M.-C., Barisic, I., Gatt, M., Lelong, N., Klungsøyr, K., O'Mahony, M., Nelen, V., Neville, A.J., Pierini, A., Tucker, D., de Walle, H., Wiesel, A., Loane, M., Dolk, H., 2015. Use of asthma medication during pregnancy y risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 1496-1502.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.043>

Gilboa, S.M., Broussard, C.S., Devine, O.J., Duwe, K.N., Flak, A.L., Boulet, S.L., Moore, C.A., Werler, M.M., Honein, M.A., 2011. Influencing clinical practice regarding the use of antiepileptic medications during pregnancy: modeling the potential impact on the prevalences of spina bifida y cleft palate in the United States. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 157C, 234–246. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30306>

Goh, Y.I., Bollano, E., Einarson, T.R., Koren, G., 2006. Prenatal multivitamin supplementation y rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC* 28, 680–689. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32227-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32227-7)

González-Landa, G., Sánchez-Ruiz, I., 2003. Actualización en la rehabilitación integral de las fisuras labiopalatinas | Boletín de la Sociedad Vasco-Navarra de pediatría, 37:24–7. [WWW Document]. URL <http://svnp.es/web/eu/node/4801> (accessed 6.2.20).

Grzonka, M.A., Koch, H.K.H., Koch, J., Glindemann, S., 2001. Malformation of the vomer in submucous cleft palate. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 29, 106–110. <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0199>

H

Hammond, N.L., Dixon, J., Dixon, M.J., 2019. Periderm: Life-cycle y function during orofacial y epidermal development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 91, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.08.021>

Hennet, P.R., Harvey, C.E., 1992. Craniofacial development and growth in the dog. *J Vet Dent.* 2:11–8.

Hennwood Labradors, 2009. Cleft Palate Instructions [WWW Document]. URL <https://hennwood.tripod.com/id88.htm> (accessed 6.3.20).

Herkrath, A.P.C. de Q., Herkrath, F.J., Rebelo, M.A.B., Vettore, M.V., 2012. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J. Dent.* 40, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.10.002>

Hernandez, R.K., Werler, M.M., Romitti, P., Sun, L., Anderka, M., National Birth Defects Prevention Study, 2012. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women y the risk of birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206, 228.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.11.019>

Holst, P.A., Phemister, R.D., 1974. Onset of diestrus in the Beagle bitch: definition y significance. *Am. J. Vet. Res.* 35, 401–406.

Huybrechts, K.F., Hernández-Díaz, S., Straub, L., Gray, K.J., Zhu, Y., Paterno, E., Desai, R.J., Mogun, H., Bateman, B.T., 2018. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations y Oral Clefts in Offspring. *JAMA* 320, 2429–2437. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18307>

I

Ishikawa, Y., Goris, R.C., Nagaoka, K., 1994. Use of a Cortico-Cancellous Bone Graft in the Repair of a Cleft Palate in a Dog. *Vet. Surg.* 23, 201–205. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1994.tb00473.x>

J

Johansen, A.M.W., Lie, R.T., Wilcox, A.J., Andersen, L.F., Drevon, C.A., 2008. Maternal dietary intake of vitamin A y risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am. J. Epidemiol.* 167, 1164–1170. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn035>

Johnston, S.D., Olson, P.N.S., Root Kustritz, M.V., 2001. Canine and feline theriogenology. Saunders, Philadelphia, PA.

K

Kappen, I.F.P.M., Bittermann, G.K.P., Schouten, R.M., Bittermann, D., Ety, E., Koole, R., Kon, M., Mink van der Molen, A.B., Breugem, C.C., 2017. Long-term mid-facial growth of patients with a unilateral complete cleft of lip, alveolus y palate treated by two-stage palatoplasty: cephalometric analysis. *Clin. Oral Investig.* 21, 1801–1810. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1949-2>

Kemp, C., Thiele, H., Dankof, A., Schmidt, G., Lauster, C., Fernahl, G., Lauster, R., 2009. Cleft lip and/or palate with monogenic autosomal recessive transmission in Pyrenees shepherd dogs. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 46, 81–88. <https://doi.org/10.1597/06-229.1>

Kernahan, D.A., 1971. The striped Y--a symbolic classification for cleft lip y palate. *Plast. Reconstr. Surg.* 47, 469–470. <https://doi.org/10.1097/00006534-197105000-00010>

Khan, M.I., Cs, P., Srinath, N.M., 2020. Genetic Factors in Nonsyndromic Orofacial Clefts. *Glob. Med. Genet.* 7, 101–108. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722951>

Khanna, R., Tikku, T., Wadhwa, J., 2012. Nasomaxillary complex in size, position y orientation in surgically treated y untreated individuals with cleft lip y palate: A cephalometric overview. *Indian J. Plast. Surg.* 45, 068–075. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.96590>

Kim, Y., Travis, A.J., Meyers-Wallen, V.N., 2007. Parturition prediction y timing of canine pregnancy. *Theriogenology* 68, 1177–1182. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2007.08.018>

Kobus, K.F., 2007. Cleft palate repair with the use of osmotic expanders: a preliminary report. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 60, 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2006.01.053>

- Kochhar, A.S., Sidhu, M.S., Prabhakar, M., Bhasin, R., Kochhar, G.K., Dadlani, H., Spagnuolo, G., 2020. Frontal y Axial Evaluation of Craniofacial Morphology in Repaired Unilateral Cleft Lip y Palate Patients Utilizing Cone Beam Computed Tomography; An Observational Study. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 17, 7786. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217786>
- Kurokawa, N., Ueda, K., Tsuji, M., Kuroyanagi, Y., 2008. Application of cultured dermal substitute for amelioration of maxillary bone growth suppression after cleft palate operation in rats. *J. Artif. Organs* 11, 216–220. <https://doi.org/10.1007/s10047-008-0426-3>
- Kurokawa, N., Ueda, K., Kuroyanagi, Y., 2010. Improvement of the maxillary bone growth suppression in the cleft palate operation with cultured dermal substitute: animal experiment y patient reports in preliminary clinical application. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 63, 456–458. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.11.108>
- Kutzler, M.A., Mohammed, H.O., Lamb, S.V., Meyers-Wallen, V.N., 2003. Accuracy of canine parturition date prediction from the initial rise in preovulatory progesterone concentration. *Theriogenology* 60, 1187–1196. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(03\)00109-2](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(03)00109-2)
- L**
- Lan, Y., Xu, J., Jiang, R., 2015. Chapter Three - Cellular y Molecular Mechanisms of Palatogenesis, in: Chai, Y. (Ed.), *Current Topics in Developmental Biology, Craniofacial Development*. Academic Press, pp. 59–84. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.002>
- Latham, R.A., Deaton, T.G., Calabrese, C.T., 1975. A question of the role of the vomer in the growth of the premaxillary segment. *Cleft Palate J.* 12, 351–355.
- Latief, B.S., Lekkas, K.C., Schools, J.G.J.H., Fudalej, P.S., Kuijpers, M.A.R., 2012. Width y elevation of the palatal shelves in unoperated unilateral y bilateral cleft lip y palate patients in the permanent dentition: Palatal shelves in unoperated clefts. *J. Anat.* 220, 263–270. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01468.x>
- Latief, B.S., Kuijpers, M.A.R., Stebel, A., Kuijpers-Jagtman, A.M., Fudalej, P.S., 2020. Pattern of Morphological Variability in Unrepaired Unilateral Clefts With y Without Cleft Palate May Suggest Intrinsic Growth Deficiency. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 587859. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.587859>
- Latif, A., Kuijpers, M.A.R., Rachwalski, M., Latief, B.S., Kuijpers-Jagtman, A.M., Fudalej, P.S., 2020. Morphological variability in unrepaired bilateral clefts with y without cleft palate evaluated with geometric morphometrics. *J. Anat.* 236, 425–433. <https://doi.org/10.1111/joa.13118>
- Li, J., Johnson, C.A., Smith, A.A., Salmon, B., Shi, B., Brunski, J., Helms, J.A., 2015. Disrupting the intrinsic growth potential of a suture contributes to midfacial hypoplasia. *Bone* 81, 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.020>
- Liang, L., Liu, C., Bu, R., 2005. Distraction osteogenesis for bony repair of cleft palate by using persistent elastic force: experimental study in dogs. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 42, 231–238. <https://doi.org/10.1597/03-098.1>
- Liao, Y.-F., Prasad, N.K.K., Chiu, Y.-T., Yun, C., Chen, P.K.-T., 2010. Cleft size at the time of palate repair in complete unilateral cleft lip y palate as an indicator of maxillary growth. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 39, 956–961. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.01.024>

- Little, J., Cardy, A., Munger, R.G., 2004. Tobacco smoking y oral clefts: a meta-analysis. *Bull. World Health Organ.* 82, 213–218.
- Liu, C., Song, R., Song, Y., 2000. Sutural expansion osteogenesis for management of the bony-tissue defect in cleft palate repair: experimental studies in dogs. *Plast. Reconstr. Surg.* 105, 2012–2025; discussion 2026–2027. <https://doi.org/10.1097/00006534-200005000-00016>
- Liu, H., Pu, L., Tsauo, C., Wang, X., Zheng, Q., Shi, B., Li, C., 2021. A new congenital cleft palate New Zealand rabbit model for surgical research. *Sci. Rep.* 11, 3865. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83400-z>
- Liu, R., Lu, D., Wamalwa, P., Li, C., Hu, H., Zou, S., 2011. Craniofacial morphology characteristics of operated unilateral complete cleft lip y palate patients in mixed dentition. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 112, e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.011>

M

- Martinelli, M., Palmieri, A., Carinci, F., Scapoli, L., 2020. Non-syndromic Cleft Palate: An Overview on Human Genetic y Environmental Risk Factors. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 592271. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.592271>
- Martínez-Álvarez, C., González-Meli, B., Berenguer-Froehner, B., Paradas-Lara, I., López-Gordillo, Y., Rodríguez-Bobada, C., González, P., Chamorro, M., Arias, P., Hilborn, J., Casado-Gómez, I., Martínez-Sanz, E., 2013. Injection y adhesion palatoplasty: a preliminary study in a canine model. *J. Surg. Res.* 183, 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.03.009>
- Martínez-Sanz, E., Casado-Gómez, I., Martín, C., López-Gordillo, Y., González, P., Rodríguez-Bobada, C., Paradas, I., González-Meli, B., Maldonado, E., Maestro, C., Prados, J.C., Martínez-Álvarez, C., 2011. A new technique for feeding dogs with a congenital cleft palate for surgical research. *Lab. Anim.* 45, 70–80. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010044>
- Martins, A.A., Favaron, P.O., de Jesus Oliveira, L., Schäfer, B.T., Oliveira, F.D., Miglino, M.A., 2016. Development of the cardiorespiratory system in dogs from days 16 to 46 of pregnancy. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 51, 804–812. <https://doi.org/10.1111/rda.12759>
- Mednick, L., Snyder, J., Schook, C., Blood, E.A., Brown, S.-E., Weatherley-White, R.C.A., 2013. Causal attributions of cleft lip y palate across cultures. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 50, 655–661. <https://doi.org/10.1597/11-300R1>
- Menezes, J.M., Stutman, R.L., Murphy, P.S., Stephenson, L.L., Zamboni, W.A., 2009. Distraction osteogenesis of the palate: an experimental model. *J. Craniofac. Surg.* 20, 1583–1590. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181b0dbfd>
- Métneki, J., Puhó, E., Czeizel, A.E., 2005. Maternal diseases y isolated orofacial clefts in Hungary. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 73, 617–623. <https://doi.org/10.1002/bdra.20177>
- Moore, K., 2020. *Embriología clínica*, 11ª Edición, Elsevier Limited (UK). Disponible en ClinicalKey Student.
- Moreno, L.M., Mansilla, M.A., Bullard, S.A., Cooper, M.E., Busch, T.D., Machida, J., Johnson, M.K., Brauer, D., Krahn, K., Daack-Hirsch, S., L'heureux, J., Valencia-Ramirez, C., Rivera, D., López, A.M., Moreno, M.A., Hing, A., Lammer, E.J., Jones, M., Christensen, K., Lie, R.T., Jugessur, A., Wilcox, A.J., Chines, P., Pugh, E., Doheny, K., Arcos-Burgos, M., Marazita, M.L., Murray, J.C., Lidral, A.C., 2009.

FOXE1 association with both isolated cleft lip with or without cleft palate, y isolated cleft palate. *Hum. Mol. Genet.* 18, 4879–4896. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp444>

Mossey, P.A., Little, J., Munger, R.G., Dixon, M.J., Shaw, W.C., 2009. Cleft lip y palate. *Lancet Lond. Engl.* 374, 1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)

Moura, E., Cirio, S.M., Pimpão, C.T., 2012. Nonsyndromic cleft lip y palate in boxer dogs: evidence of monogenic autosomal recessive inheritance. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 49, 759–760. <https://doi.org/10.1597/11-110>

Moura, E., Pimpão, C.T., 2017. A numerical classification system for cleft lip y palate in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 58, 610–614. <https://doi.org/10.1111/jsap.12730>

Moura, E., Pimpão, C.T., Almasri, M.A., 2017. Cleft lip y palate in the dog: medical y genetic aspects. *Des. Strateg. Cleft Lip Palate Care* 143.

Munger, R.G., Tamura, T., Johnston, K.E., Feldkamp, M.L., Pfister, R., Carey, J.C., 2009. Plasma zinc concentrations of mothers y the risk of oral clefts in their children in Utah. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 85, 151–155. <https://doi.org/10.1002/bdra.20516>

Murillo-Rincón, A.P., Kaucka, M., 2020. Insights Into the Complexity of Craniofacial Development From a Cellular Perspective. *Front. Cell Dev. Biol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.620735>

N

Nemec, A., Daniaux, L., Johnson, E., Peralta, S., Verstraete, F.J.M., 2015. Craniomaxillofacial abnormalities in dogs with congenital palatal defects: computed tomographic findings. *Vet. Surg. VS* 44, 417–422. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12129.x>

O

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [WWW Document], no date. URL <https://www.omim.org/> (accessed 5.7.20).

Onar, V., Ozcan, S., Pazvant, G., 2001. Skull typology of adult male Kangal dogs. *Anat. Histol. Embryol.* 30, 41–48. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2001.00292.x>

Ophof, R., Maltha, J.C., Kuijpers-Jagtman, A.-M., Von Den Hoff, J.W., 2007. Evaluation of a collagen-glycosaminoglycan dermal substitute in the dog palate. *Tissue Eng.* 13, 2689–2698. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.0368>

Ophof, R., Maltha, J.C., Kuijpers-Jagtman, A.M., Von den Hoff, J.W., 2008. Implantation of tissue-engineered mucosal substitutes in the dog palate. *Eur. J. Orthod.* 30, 1–9. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjm082>

Opitz, J.M., Reynolds, J.F., 1985. The developmental field concept. *Am. J. Med. Genet.* 21, 1–11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320210102>

P

Paradas-Lara, I., Casado-Gómez, I., Martín, C., Martínez-Sanz, E., López-Gordillo, Y., González, P., Rodríguez-Bobada, C., Chamorro, M., Arias, P., Maldonado, E., Ortega, R., Berenguer, B., Martínez-Álvarez, C., 2014. Maxillary growth in a congenital cleft palate canine model for surgical research. *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.* 42, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.01.032>

- Paradas-Lara, I., 2016. Ensayo de un tratamiento mínimamente invasivo de la fisura palatina mediante el uso de un biomaterial osteoinductor inyectable en un modelo de perro con fisura palatina congénita (TESIS DOCTORAL). Universidad Complutense de Madrid.
- Park, J.W., McIntosh, I., Hetmanski, J.B., Jabs, E.W., Vander Kolk, C.A., Wu-Chou, Y.-H., Chen, P.K., Chong, S.S., Yeow, V., Jee, S.H., Park, B.Y., Fallin, M.D., Ingersoll, R., Scott, A.F., Beaty, T.H., 2007. Association between IRF6 y nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in four populations. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 9, 219–227. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3180423cca>
- Parker, H.G., Shearin, A.L., Ostrander, E.A., 2010. Man's best friend becomes biology's best in show: genome analyses in the domestic dog. *Annu. Rev. Genet.* 44, 309–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102808-115200>
- Peralta, S., Fiani, N., Kan-Rohrer, K.H., Verstraete, F.J.M., 2017. Morphological evaluation of clefts of the lip, palate, or both in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 78, 926–933. <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.8.926>

R

- Ranly, D.M., 2000. Craniofacial growth. *Dent. Clin. North Am.* 44, 457–470, v.
- Ren, S., Ma, L., Zhou, X., Sun, Z., 2015. Bony defect of palate y vomer in submucous cleft palate patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 44, 63–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.09.001>
- Reynolds, K., Zhang, S., Sun, B., Garland, M.A., Ji, Y., Zhou, C.J., 2020. Genetics y signaling mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Res.* 112, 1588–1634. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1754>
- Richtsmeier, J.T., Sack, G.H., Grausz, H.M., Cork, L.C., 1994. Cleft palate with autosomal recessive transmission in Brittany spaniels. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 31, 364–371. https://doi.org/10.1597/1545-1569_1994_031_0364_cpwart_2.3.co_2
- Rohrich, R.J., Love, E.J., Byrd, H.S., Johns, D.F., 2000. Optimal timing of cleft palate closure. *Plast. Reconstr. Surg.* 106, 413–421; quiz 422; discussion 423–425. <https://doi.org/10.1097/00006534-200008000-00026>
- Roman, N., Carney, P.C., Fiani, N., Peralta, S., 2019. Incidence patterns of orofacial clefts in purebred dogs. *PloS One* 14, e0224574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224574>
- Romitti, P.A., Sun, L., Honein, M.A., Reefhuis, J., Correa, A., Rasmussen, S.A., 2007. Maternal periconceptional alcohol consumption y risk of orofacial clefts. *Am. J. Epidemiol.* 166, 775–785. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm146>

S

- Sabbagh, H.J., Hassan, M.H.A., Innes, N.P.T., Elkodary, H.M., Little, J., Mossey, P.A., 2015. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review y meta-analysis. *PloS One* 10, e0116963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116963>
- Sadler, T.W., 2015. Langman. Embriología Médica. Lippincott Williams y Wilkins.
- Sadove, A.M., Aalst, J.A. van, Culp, J.A., 2004. Cleft palate repair: art y issues. *Clin. Plast. Surg.* 31, 231–241. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(03\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(03)00136-6)

- Saijo, H., Mori, Y., Fujihara, H., Kanno, Y., Chikazu, D., Ohkubo, K., Hikiji, H., Iino, M., Yonehara, Y., Takato, T., 2010. Evaluation y analysis of formation of bone at the palate in patients with cleft lip y palate after palatoplasty based on computed tomograms y three-dimensional data. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 44, 21–25. <https://doi.org/10.3109/02844310903350857>
- Sathler, R., Pinzan, A., Fernandes, T.M.F., Almeida, R.R. de, Henriques, J.F.C., 2014. Comparative study of dental cephalometric patterns of Japanese-Brazilian, Caucasian y Mongoloid patients. *Dent. Press J. Orthod.* 19, 50–57. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.4.050-057.oar>
- Savitz, D.A., Schwingl, P.J., Keels, M.A., 1991. Influence of paternal age, smoking, y alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 44, 429–440. <https://doi.org/10.1002/tera.1420440409>
- Scheuermann, M., Vanreusel, I., Van de Castele, E., Nadjmi, N., 2019. Spontaneous Bone Regeneration After Closure of the Hard Palate Cleft: A Literature Review. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 77, 1074.e1-1074.e7. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.12.018>
- Schliephake, H., Donnerstag, F., Berten, J.L., Lönquist, N., 2006. Palate morphology after unilateral y bilateral cleft lip y palate closure. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 35, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.06.007>
- Senders, C.W., Eisele, P., Freeman, L.E., Sponenberg, D.P., 1986. Observations about the normal y abnormal embryogenesis of the canine lip y palate. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol. Suppl.* 2, 241–248.
- Shetye, P.R., Evans, C.A., 2006. Midfacial morphology in adult unoperated complete unilateral cleft lip y palate patients. *Angle Orthod.* 76, 810–816. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0810:MMIAUC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0810:MMIAUC]2.0.CO;2)
- Siegel, C.A., Mooney, M.P., 1990. Appropriate models for craniofacial biology. *Cleft Palate J.* 27(1):18–25.
- Silva Filho, O.G. da, Ferrari Júnior, F.M., Rocha, D.L. da, Freitas, J.A. de S., 1992. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Rev Bras Cir* 59–65.
- Silva Filho OG, De Souza Freitas JA. Caracterização Morfológica e Origem Embrionológica. En: Kiemle Trinidad IE, Silva Filho OG. Fissuras Labiopalatinas: Uma Abordagem Interdisciplinar. São Paulo. Ed. Santos; 2007.
- Smith, A.W., Khoo, A.K., Jackson, I.T., 1998. A modification of the Kernahan “Y” classification in cleft lip y palate deformities. *Plast. Reconstr. Surg.* 102, 1842–1847. <https://doi.org/10.1097/00006534-199811000-00005>
- Som, P.M., Naidich, T.P., 2013. Illustrated review of the embryology y development of the facial region, part 1: Early face y lateral nasal cavities. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 34, 2233–2240. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3415>
- Sperber, G.H., Sperber, G.H.S., Geoffrey D. Guttmann, Steven M., 2001. Craniofacial Development. PMPH-USA.
- Spina, V., 1973. A proposed modification for the classification of cleft lip y cleft palate. *Cleft Palate J.* 10, 251–252.
- Starbuck, J.M., Friel, M.T., Ghoneima, A., Flores, R.L., Tholpady, S., Kula, K., 2014. Nasal airway y septal variation in unilateral y bilateral cleft lip y palate: Nasal Airway y Septal Variation. *Clin. Anat.* 27, 999–1008. <https://doi.org/10.1002/ca.22428>
- Suazo, J., 2021. Environmental factors in non-syndromic orofacial clefts: A review based on meta-analyses results. *Oral Dis.* <https://doi.org/10.1111/odi.13880>

T

- Tamura, T., Munger, R.G., Corcoran, C., Bacayao, J.Y., Nepomuceno, B., Solon, F., 2005. Plasma zinc concentrations of mothers y the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: a case-control study in the Philippines. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 73, 612–616. <https://doi.org/10.1002/bdra.20179>
- Tasanarong, P., Pabalan, N., Tharabenjasin, P., Jarjanazi, H., 2019. MSX1 gene polymorphisms y non-syndromic cleft lip with or without palate (NSCL/P): A meta-analysis. *Oral Dis.* 25, 1492–1501. <https://doi.org/10.1111/odi.13127>
- Tibesar, R.J., Moore, E.J., Bite, U., 2005. Distraction osteogenesis for cleft palate closure in a canine model. *Arch. Facial Plast. Surg.* 7, 398–404. <https://doi.org/10.1001/archfaci.7.6.398>
- Tolwani, R., Hagan, C., Runstadler, J., Lyons, H., Green, S., Bouley, D., Rodriguez, L., Schendel, S., Moseley, M., Daunt, D., Otto, G., Cork, L., 2004. Magnetic resonance imaging and surgical repair of cleft palate in a four-week-old canine (*Canis familiaris*): an animal model for cleft palate repair. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 43, 17–21; quiz 58.

V

- van Damme, Ph.A., Freihofer, H.P.M., Maltha, J.C., Kuijpers-Jagtman, A.M., van't Hof, M.A., 1997. Three-dimensional morphometric analysis of the effects of subperiosteal palatal soft-tissue expansion in growing cats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 26, 61–67. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(97\)80851-X](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(97)80851-X)
- Vanderas, A.P., 1987. Incidence of cleft lip, cleft palate, y cleft lip y palate among races: a review. *Cleft Palate J.* 24, 216–225.
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., Singh, H.P., 2020. Cleft of lip y palate: A review. *J. Fam. Med. Prim. Care* 9, 2621–2625. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_472_20

W

- Wang, Y., Shi, B., Li, Y., Zheng, Q., Deng, D., 2006. Comparative study of maxillary growth y occlusal outcome after autogenous rib grafting in complete cleft palate defect. *J. Craniofac. Surg.* 17, 68–79. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000188343.75870.d4>
- Warbrick, J.G., 1960. The early development of the nasal cavity y upper lip in the human embryo. *J. Anat.* 94, 351–362.
- Wijdevelt, M.G., Grunning, E.M., Kuijpers-Jagtman, A.M., Maltha, J.C., 1989. Maxillary arch dimensions after palatal surgery at different ages on Beagle dogs. *J Dent Res.* 68(6),1105–09.
- Will, L.A., 2000. Growth y Development in Patients with Untreated Clefts. *Cleft Palate. Craniofac. J.* 37, 523–526. https://doi.org/10.1597/1545-1569_2000_037_0523_gadipw_2.0.co_2
- Wolf, Z.T., Leslie, E.J., Arzi, B., Jayashankar, K., Karmi, N., Jia, Z., Rowland, D.J., Young, A., Safra, N., Sliskovic, S., Murray, J.C., Wade, C.M., Bannasch, D.L., 2014. A LINE-1 insertion in DLX6 is responsible for cleft palate y mandibular abnormalities in a canine model of Pierre Robin sequence. *PLoS Genet.* 10, e1004257. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004257>
- Wolf, Z.T., Brand, H.A., Shaffer, J.R., Leslie, E.J., Arzi, B., Willet, C.E., Cox, T.C., McHenry, T., Narayan, N., Feingold, E., Wang, X., Sliskovic, S., Karmi, N., Safra, N.,

Sanchez, C., Deleyiannis, F.W.B., Murray, J.C., Wade, C.M., Marazita, M.L., Bannasch, D.L., 2015. Genome-wide association studies in dogs y humans identify ADAMTS20 as a risk variant for cleft lip y palate. *PLoS Genet.* 11, e1005059. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005059>

Wong, F.K., Hagg, U., 2004. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi* 10, 331–336.

World Health Organization, 2004. Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 41, 238–243. <https://doi.org/10.1597/03-214.1>

Worley, M.L., Patel, K.G., Kilpatrick, L.A., 2018. Cleft Lip y Palate. *Clin. Perinatol.* 45, 661–678. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>

Wysocki, M., Kobus, K., Szotek, S., Kobielarz, M., Kuropka, P., Będziński, R., 2011. Biomechanical effect of rapid mucoperiosteal palatal tissue expansion with the use of osmotic expanders. *J. Biomech.* 44, 1313–1320. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.01.012>

Y

Yazdy, M.M., Honein, M.A., Rasmussen, S.A., Frias, J.L., 2007. Priorities for future public health research in orofacial clefts. *Cleft Palate-Craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 44, 351–357. <https://doi.org/10.1597/06-233.1>

Yin, X., Li, J., Li, Y., Zou, S., 2019. Maternal alcohol consumption y oral clefts: a meta-analysis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 57, 839–846. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.08.013>

Yoshida, H., Nakamura, A., Michi, K., Go-Ming, W., Kan, L., Wei-Liu, Q., 1992. Cephalometric Analysis of Maxillofacial Morphology in Unoperated Cleft Palate Patients. *Cleft Palate. Craniofac. J.* 29, 419–424. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\(1992\)029<0419:CAOMMI>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1597/1545-1569(1992)029<0419:CAOMMI>2.3.CO;2)

Yuanzheng, C., Yan, G., Ting, L., Yanjie, F., Peng, W., Nan, B., 2015. Enhancement of the repair of dog alveolar cleft by an autologous iliac bone, bone marrow-derived mesenchymal stem cell, y platelet-rich fibrin mixture. *Plast. Reconstr. Surg.* 135, 1405–1412. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001166>

Z

Zheng, Z.-W., Fang, Y.-M., Lin, C.-X., 2016. Isolated Influences of Surgery Repair on Maxillofacial Growth in Complete Unilateral Cleft Lip y Palate. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 74, 1649–1657. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.03.019>