



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

**“REPARACION INTRAUTERINA DEL LABIO  
LEPORINO EN EL FETO OVINO”.**



## **TESIS DOCTORAL**

presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

***José Luis Peiró Ibáñez***

Dirigida por

***Dr. Vicenç Martínez Ibáñez***

***Prof. Dr. Félix García Arnas***

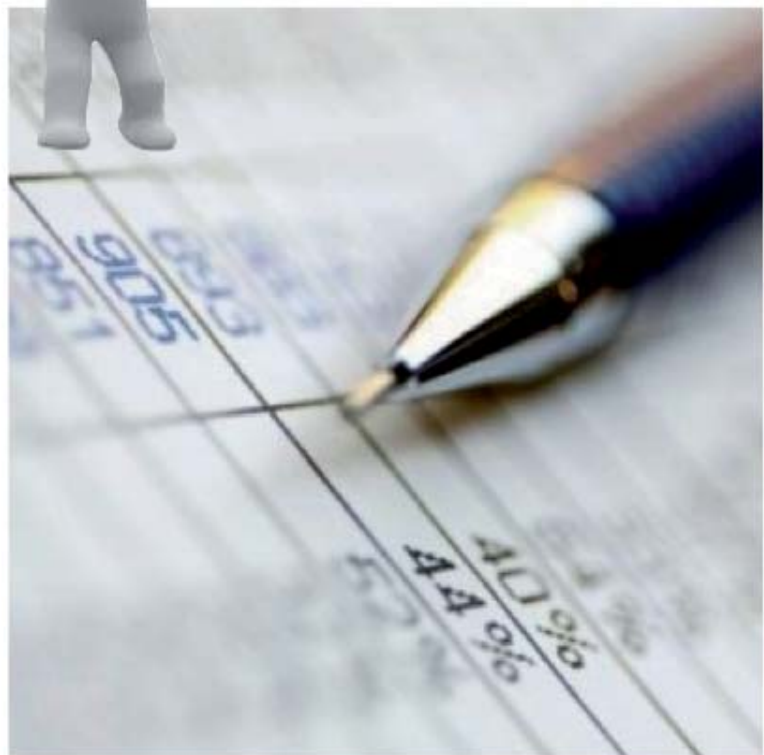
Tutor

***Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano***

BARCELONA, 2014

# RESULTADOS

---





Se realizó la creación del defecto de FLP unilateral izquierda en 18 fetos ovinos entre 58 y 62 días (E60+/-2), con una media de 61 días, previa comprobación del estado gestante y datación por ecografía. Los fetos gemelos no manipulados, sin defecto de FLP inducido quirúrgicamente, se consideraron controles normales. Las pérdidas fetales por este primer procedimiento fueron de 3/18 (16% abortos), quedando 15 fetos con FLP creada.

Se realizó una reparación precoz entre los 73 y 77 días de gestación (E75+/-2), con una media de 75,25 días, mediante una segunda cirugía en 6 fetos ovinos (de los que sobrevivieron 4 fetos y abortaron dos - 33 % de abortos),

Se realizó una reparación tardía en 5 fetos ovinos (de los que sobrevivieron 4 fetos y abortó uno - tasa de aborto del 20%) en una etapa avanzada de la gestación, entre los 103 y 107 días (E105+/-2), con un promedio de 104,25 días.

La mortalidad total fue del 33% (6 de 18 fetos operados), incluyendo las pérdidas fetales producto de la primera y segunda cirugías.

Se dejaron llegar a término (E145) todos fetos ovinos afectados de labio leporino inducido quirúrgicamente, reparado o no reparado para su nacimiento por cesárea programada. Los fetos se sacrificaron para su posterior análisis y estudio.

## 1. Evaluación macroscópica

### 1.1. Análisis fotográfico:

El cordero **normal** (sin creación de defecto y sin cirugías correctoras), como es lógico, presentó en todos los casos una completa simetría de las estructuras nasales y maxilares, sin cicatrices ni retrucción mediofacial (Fig. 161).

En contraste, los corderos nacidos con el **defecto labiopalatino** unilateral izquierdo (grupo LUT) no reparado mostraron todos ellos, en distinto grado, todas las deformidades que caracterizan el defecto superponibles a las halladas en el paciente humano (Fig. 162 y 173).

En los corderos **operados prenatalmente**, el análisis fenotípico de estos recién nacidos reveló una leve asimetría del labio superior con algunas muescas en los corderos con **reparación intrauterina tardía** (Fig. 164), que fueron mínimas en los fetos sometidos a **reparación precoz** (Fig. 163). No hubo heridas dehiscentes. En general, hubo una buena alineación del borde bermellón, aunque todos los labios reparados prenatalmente mostraban un ligero acortamiento en su longitud vertical. La altura media del lado operado fue un 13% (8-19%) más corto que el labio contralateral en el grupo de reparación precoz (Fig. 167) y de un 24% (21-28%) en el grupo de reparación prenatal tardía (Fig. 168). En la Tabla IV podemos ver el grado de acortamiento labial (medido en mm) del labio operado respecto al sano contralateral en los grupos de reparación precoz (E75) y tardía (E105) y en los reparados con sutura (SUT) o grapas (STP).

Hubo un desplazamiento leve de la línea media hacia el lado operado en los 4 corderos operados tardiamente (Fig. 169), así como un cierto grado de retrusión mediofacial y de deformidad del orificio nasal izquierdo (Fig. 171), mientras que en los otros 4 corderos reparados en un momento precoz de la gestación, no hubo deformidad nasal, retrusión mediofacial ni desviación de línea media en absoluto (Fig. 165).

La línea de sutura quedó como una mínima muesca o hendidura (Fig.166) en el grupo de reparación precoz (grupos SUT1 y STP1), que era más marcada y evidente en el grupo de reparación tardía (grupos SUT2 y STP2). No identificamos importantes diferencias entre la reparación con sutura y con grapado en ninguno de los grupos.

El defecto maxilar alveolar era visible en los 4 corderos operados tardiamente (Fig. 170), pero no había evidencia del defecto en los corregidos en una etapa más precoz de la gestación (170).

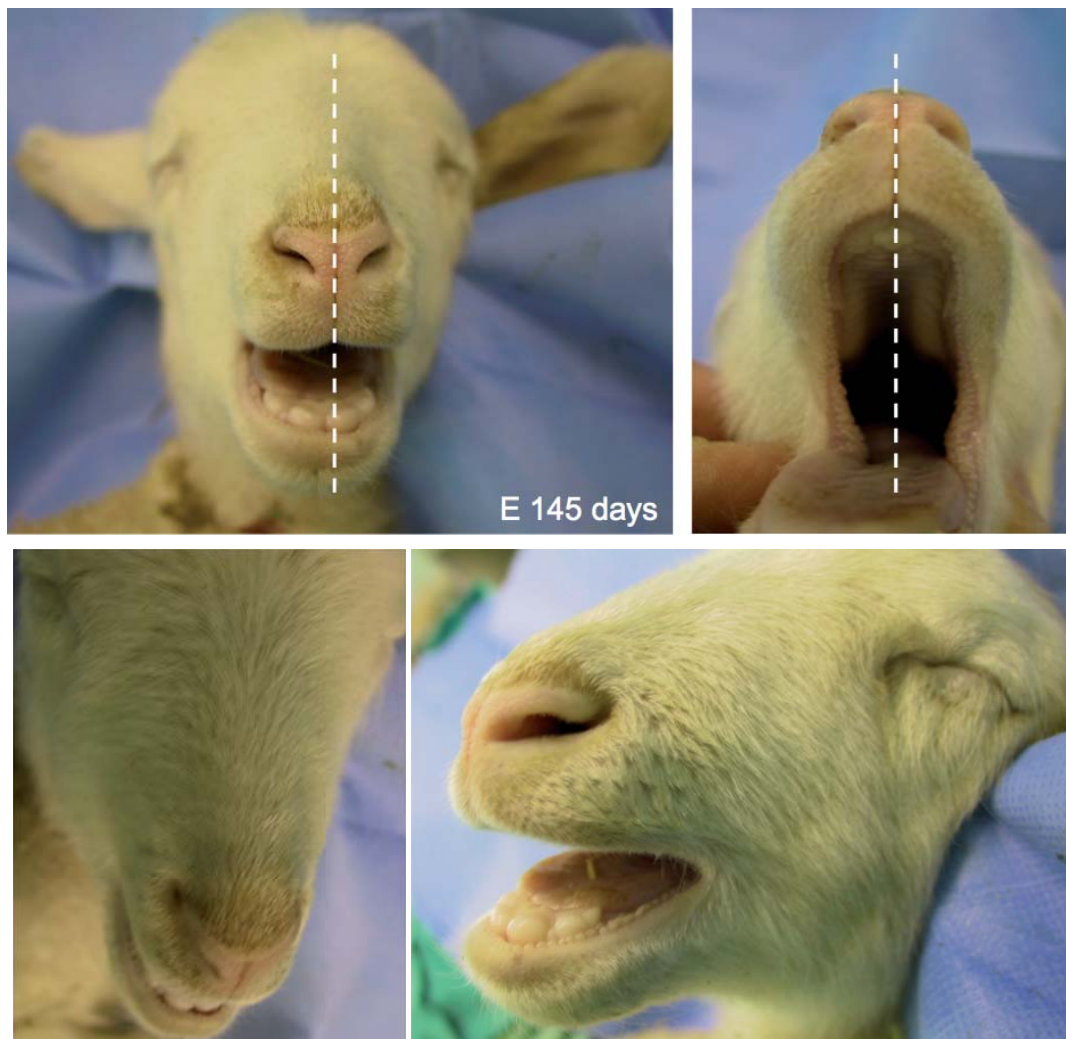


Fig. 161. Estudio fotográfico en el cordero normal (sin creación de defecto y sin cirugías correctoras). Véase la completa simetría de las estructuras nasales y maxilares.

En resumen, con todos los datos analizados de forma macroscópica, los resultados fueron juzgados como muy buenos en 3 y como satisfactorios en 1 cordero de los 4 operados en la etapa prenatal precoz, ya sea por sutura o grapado (grupos SUT1 y STP1). En el grupo tardío (SUT1 y STP1), los corderos mostraron un resultado satisfactorio o subóptimo en 3 casos y en uno lo podríamos considerar poco satisfactorio.



Fig. 162. Estudio fotográfico en el cordero con FLP unilateral izquierda, con defecto sin cirugías correctoras ( Grupo LUT). Véase la importante desviación del maxilar superior hacia el lado sano.

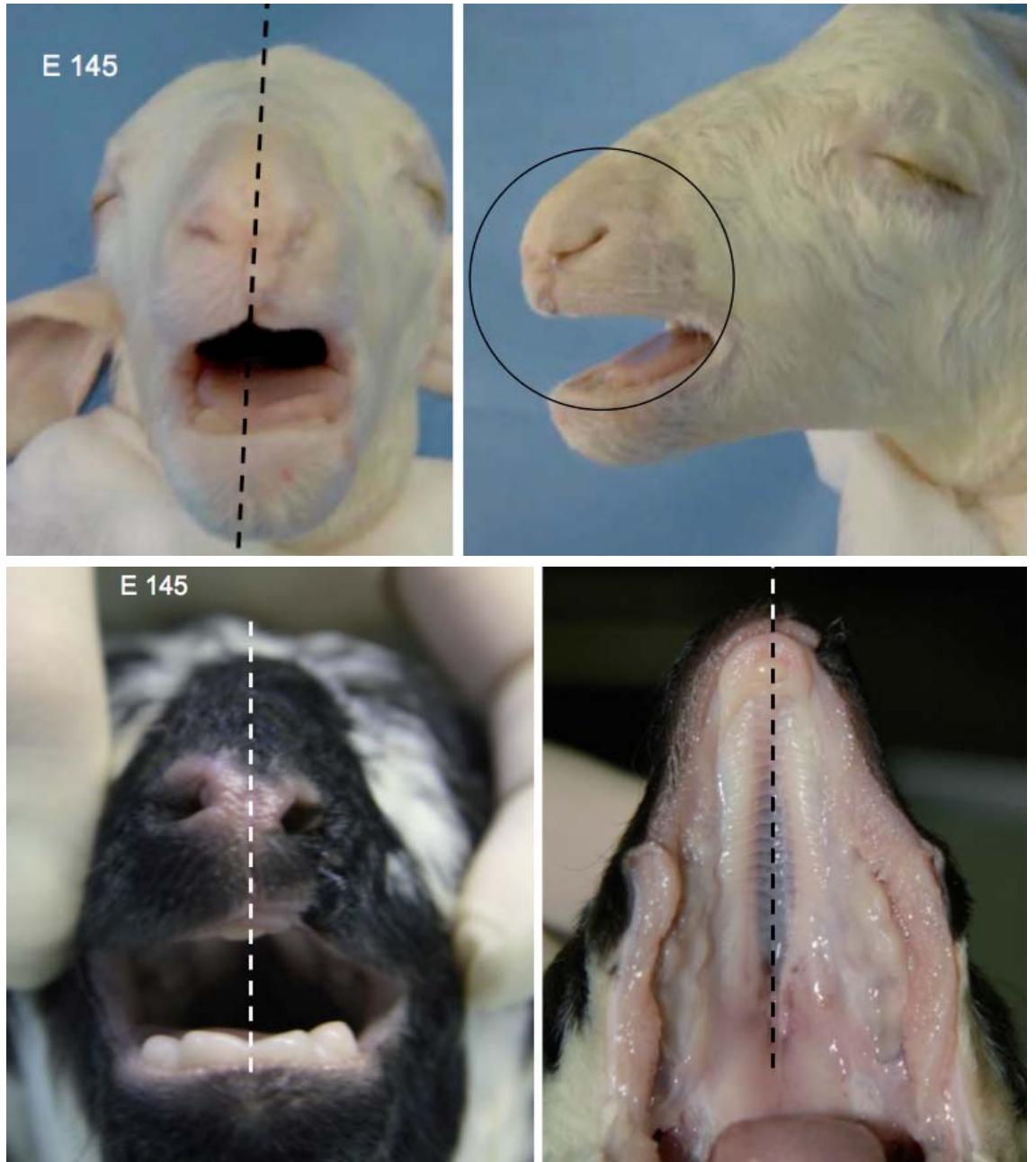


Fig. 163. Estudio fotográfico en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo temprano de la gestación (E75) mediante sutura PDS 4/0 (Grupo SUT1). Véase la ausencia de desviación del maxilar superior y su casi completa simetría sin retrusión.



Fig. 164. Detalle fotográfico en un cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo temprano de la gestación (E75) mediante sutura PDS 4/0 (Grupo SUT1).



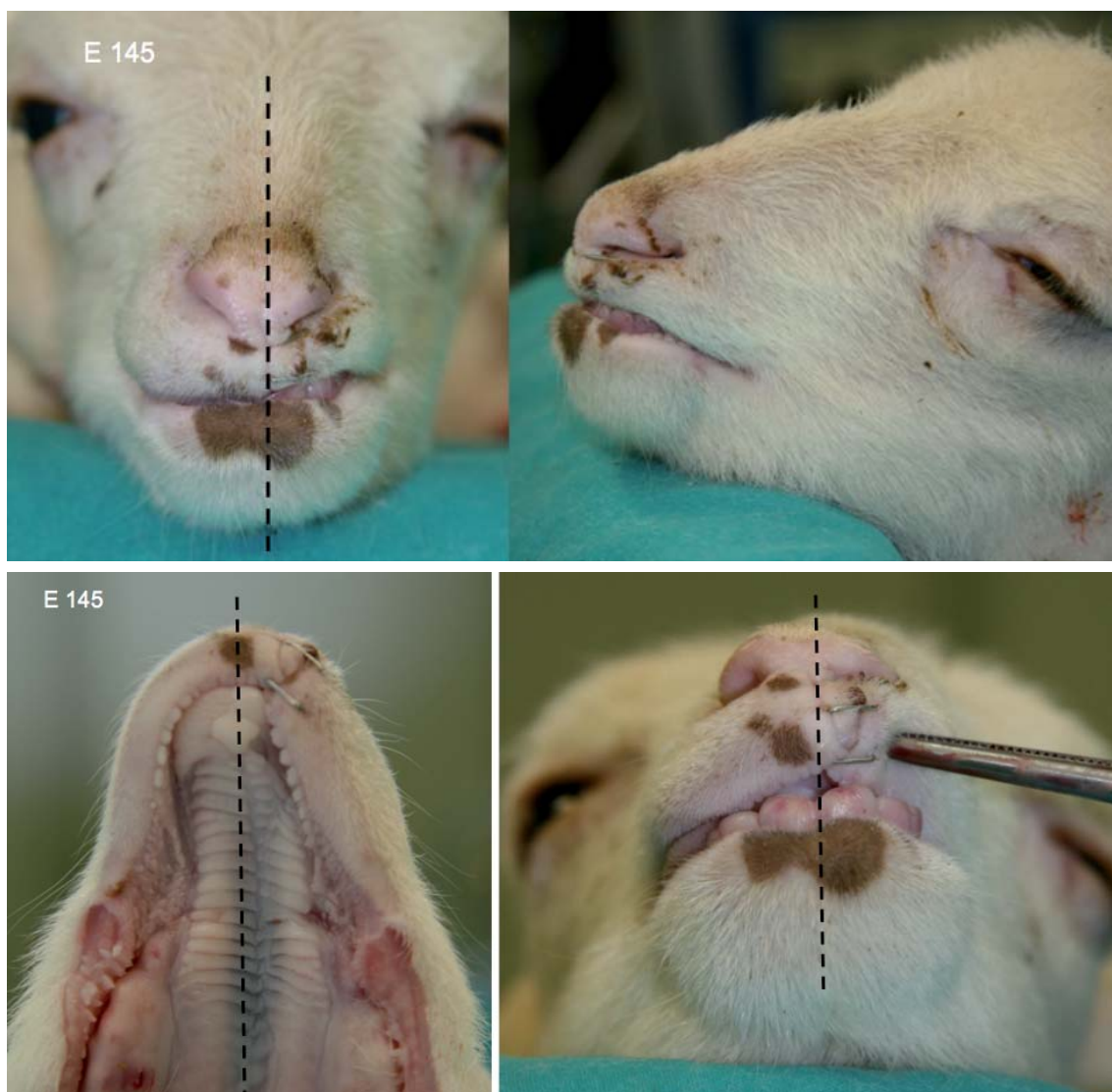


Fig. 165. Estudio fotográfico en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo temprano de la gestación (E75) mediante GRAPAS (Grupo STP1). Véase la ausencia de desviación del maxilar superior y su casi completa simetría sin retrusión.



Fig. 166. Detalle fotográfico en un cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo temprano de la gestación (E75) mediante GRAPAS (Grupo STP1). Véase la ubicación de las grapas y la línea de unión cicatricial con mínima muesca.

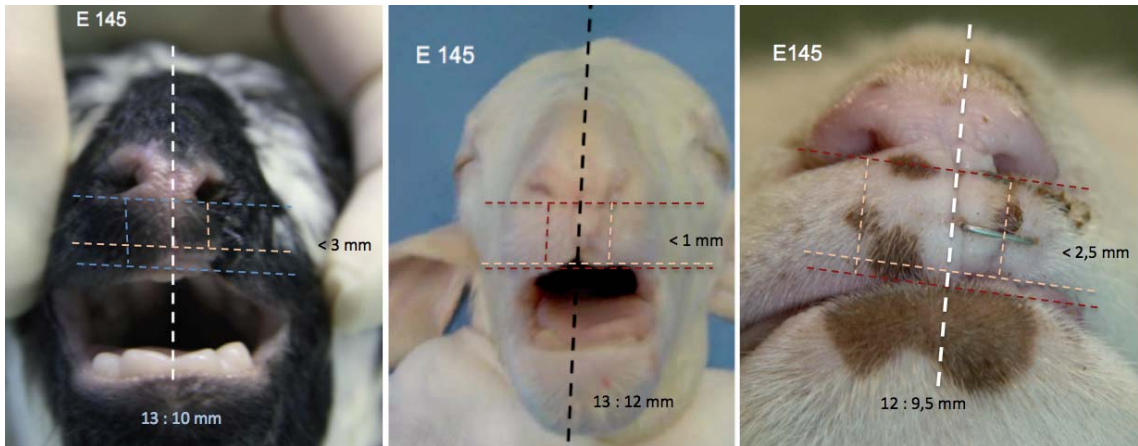


Fig. 167. Detalle fotográfico en corderos con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TEMPRANO de la gestación (E75) mediante sutura (SUT1) o GRAPAS (Grupo STP1). Véase el acortamiento del labio reparado en la medida vertical respecto al sano contralateral.

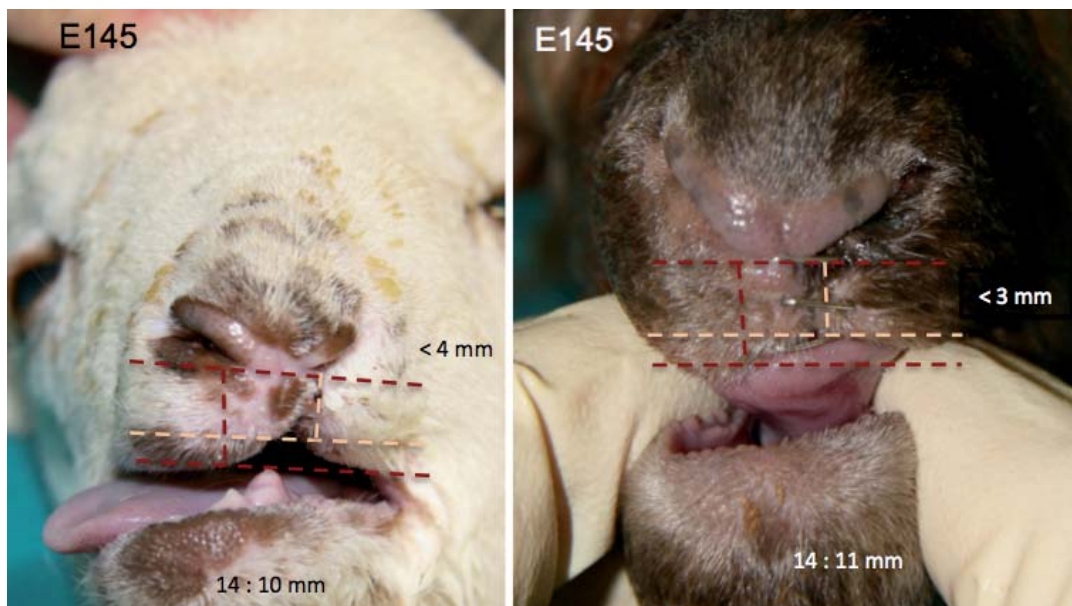


Fig. 168. Detalle fotográfico en corderos con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante sutura (SUT2) o GRAPAS (Grupo STP2). Véase el acortamiento del labio reparado en la medida vertical respecto al sano contralateral.

REP Precoz (E75)		REP Tardía (E105)		SUTURA		GRAPADO	
SUT1	STP1	SUT2	STP2	SUT1	SUT2	STP1	STP2
3 mm	2,5 mm	4 mm	2,5 mm	3 mm	4 mm	2,5 mm	2,5 mm
1 mm	1,5 mm	3,5 mm	3 mm	1 mm	3,5 mm	1,5 mm	3 mm
2 mm	2 mm	3,75 mm	2,75 mm	2 mm	3,75 mm	2 mm	2,75 mm
2 mm		3,25 mm		2,875 mm		2,375 mm	

Tabla IV. Acortamiento (mm) del labio operado respecto al sano contralateral en los grupos de reparación precoz (E75) y tardía (E105) / Reparados con sutura (SUT) o grapas (STP).

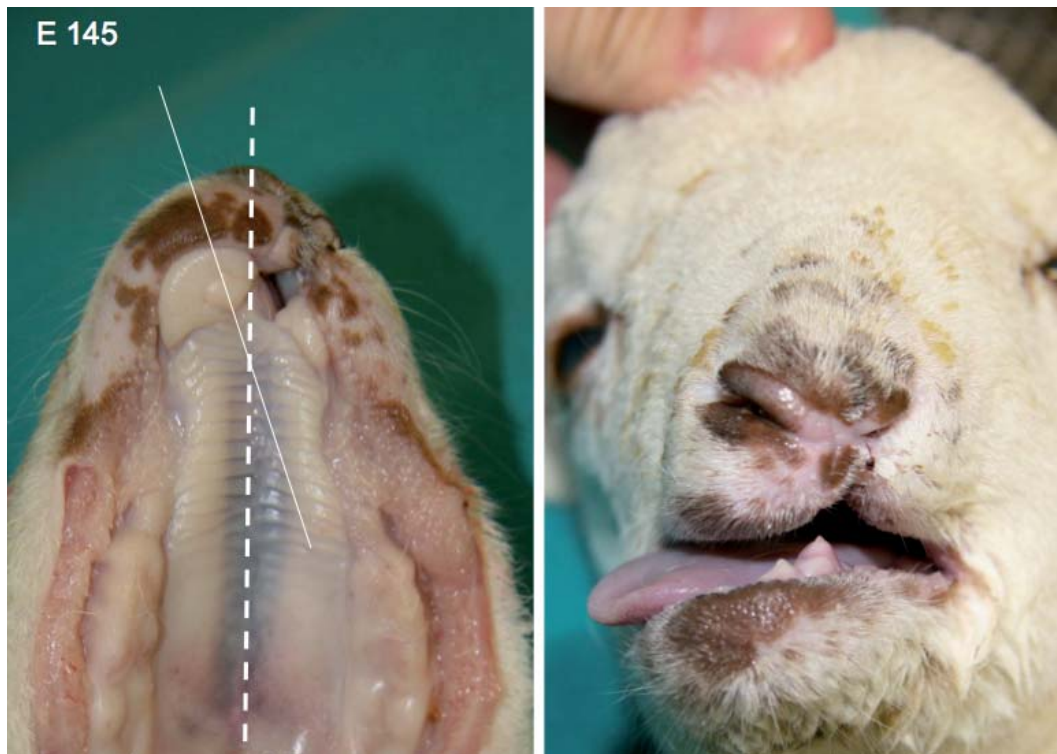


Fig. 169. Estudio fotográfico en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante sutura (Grupo SUT 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior y ligera asimetría.

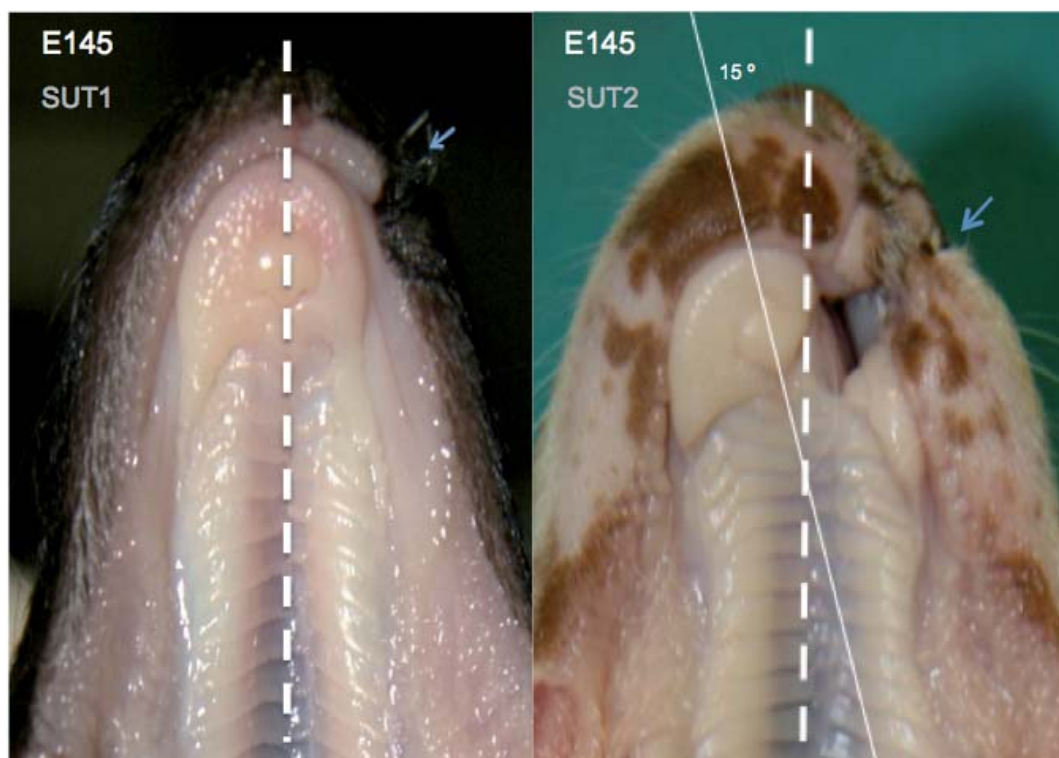


Fig. 170. Estudio fotográfico en el cordero a término con FLP unilateral izquierda corregida por sutura en un periodo PRECOZ (Grupo SUT 1) y en uno TARDÍO de la gestación (Grupo SUT 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior ( ángulo de 15°) y defecto alveolar en el tardío.



Fig. 171. Estudio fotográfico en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante GRAPAS (Grupo STP 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior con ligera asimetría y retrusión.



Fig. 172. Estudio fotográfico comparativo entre el cordero normal y con FLP unilateral izquierda. Véase la presencia de gran desviación del maxilar superior y asimetría, respecto al normal.



Fig. 173. Estudio fotográfico comparativo entre el cordero y el humano con FLP unilateral izquierda. Véase la presencia de gran desviación del maxilar superior y asimetría, en ambos. Similitud en las deformidades maxilares y desviación nasal entre ambos. Este modelo animal ovino se asemeja enormemente al humano.



Fig. 174. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero normal.



Fig. 175. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero con FLP unilateral izquierda (LUT)



Fig. 176. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero con FLP unilateral izquierda reparada con sutura (SUT 1) en un periodo temprano de la gestación (E75)



Fig. 177. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero con FLP unilateral izquierda reparada con grapado (STP 1) en un periodo temprano de la gestación (E75)



Fig. 178. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero con FLP unilateral izquierda reparada con grapado (SUT 2) en un periodo tardío de la gestación (E105)



Fig. 179. Estudio fotográfico en los hocicos del cordero con FLP unilateral izquierda reparada con grapado (STP 2) en un periodo tardío de la gestación (E105)



## 1.2. Análisis cefalométrico:

Los moldes de impresión de escayola con la impresión alveolo-palatina de los sujetos (Fig.180) sirvió para tener una imagen visual macroscópica de los paladares y confirmar las mediciones y ángulos tomados en las fotografías. Los hallazgos 3D y 2D-CT serían superponibles a la cefalometría que se puede realizar con radiología convencional.

Las CT realizadas en las cabezas de cordero normal se tomaron como referencia de normalidad en la cefalometría. El estudio de TC de las cabezas afectas de FLP mostró toda la gama que no tienen la misma precisión que las tomadas en las proyecciones de tomografía computarizada.

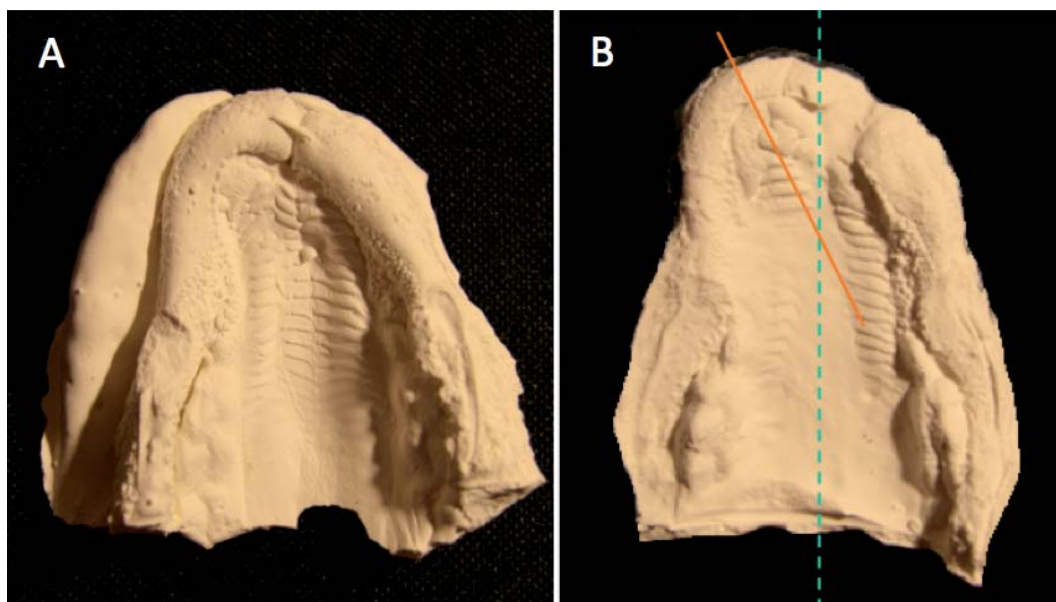


Fig. 180. Estudio de los maxilares superiores en moldes de impresión de escayola tomados en los intervenidos prenatalmente con grapas (A) o sutura (B). Véase la buena recuperación del maxilar superior en el cordero reparado precozmente (A) y la falta de simetría de las estructuras nasales y maxilares en el paladar del cordero intervenido tardíamente en la gestación (B).

El examen radiológico se obvió, pasando directamente a la realización de estudio TC en sus versiones bi y tridimensional (3D). La densidad ósea se midió mediante la 2D-*Maximal intensity projection* (MIP), o proyección de intensidad máxima, similar a las radiografías de deformidades y desviaciones del área nasal hacia el lado sano, como observamos en las exploraciones del humano.

Las reconstrucciones 3D tras la renderización de los planos obtenidos en la TC mostraron la visión tridimensional de las deformidades, al igual que el estudio macroscópico de las cabezas, pero con posibilidad de medir el ángulo de desviación nasal y mediofacial, así como las muescas en la herida en los casos reparados tardíamente y el acortamiento labial, que en algún caso era muy pronunciado (Fig 186 y 187). La presencia de grapas enmascara la medición de estos labios reparados.

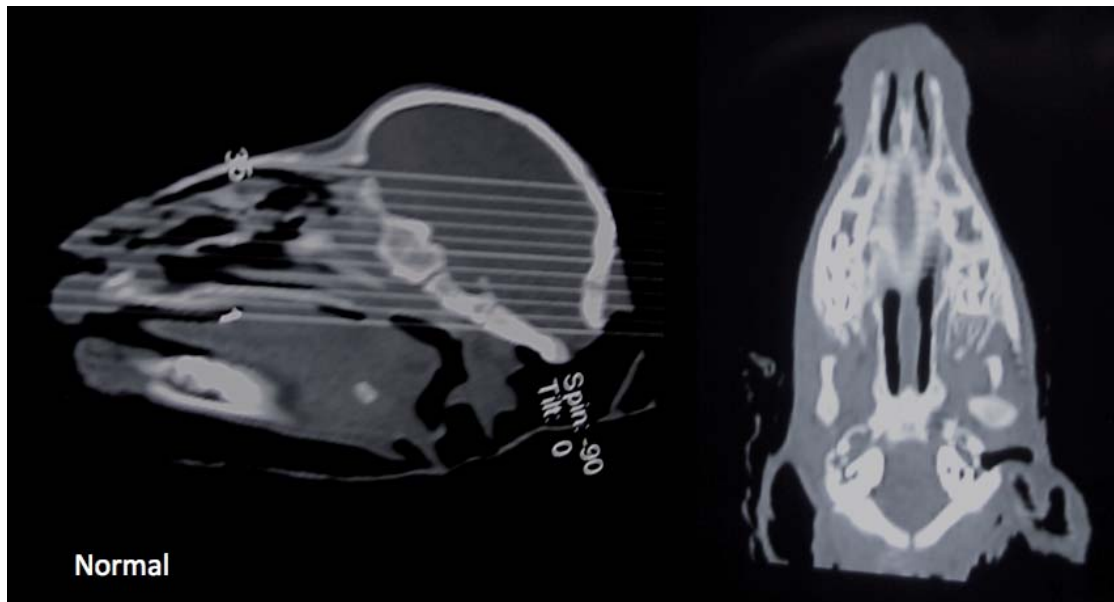


Fig. 181. Estudio TC convencional en 2D en el cordero normal (sin creación de defecto y sin cirugías correctoras). Véase la completa simetría de las estructuras nasales y maxilares.

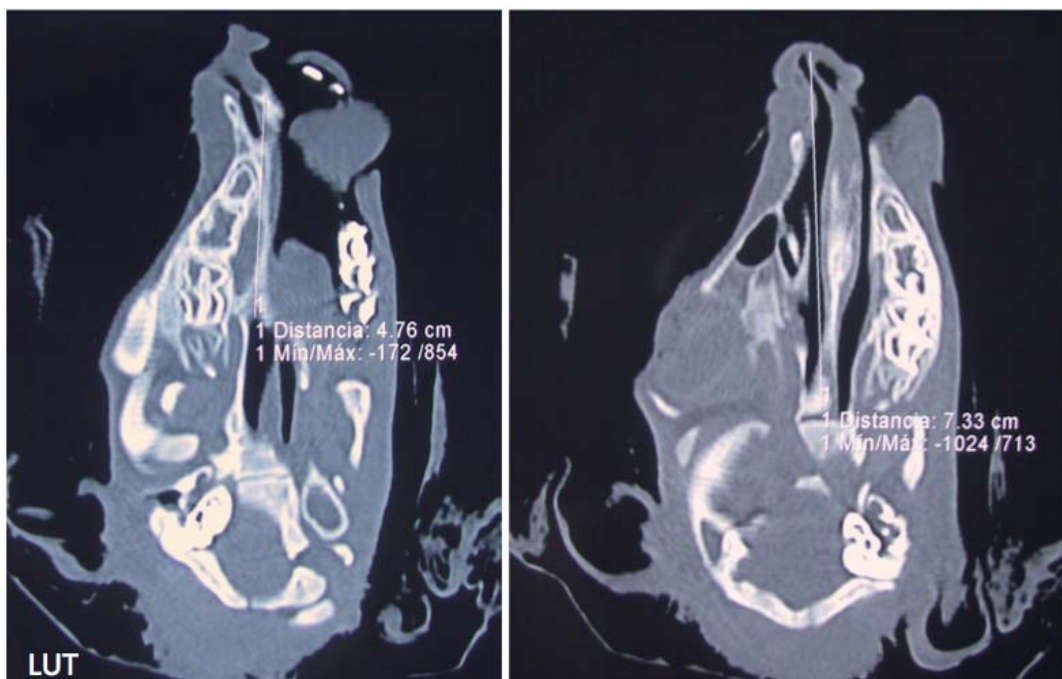


Fig. 182. Estudio TC convencional en 2D en el cordero afectado por el defecto sin corregir (LUT). Véase la completa asimetría de las estructuras nasales y maxilares que se muestran desviadas hacia el lado sano.

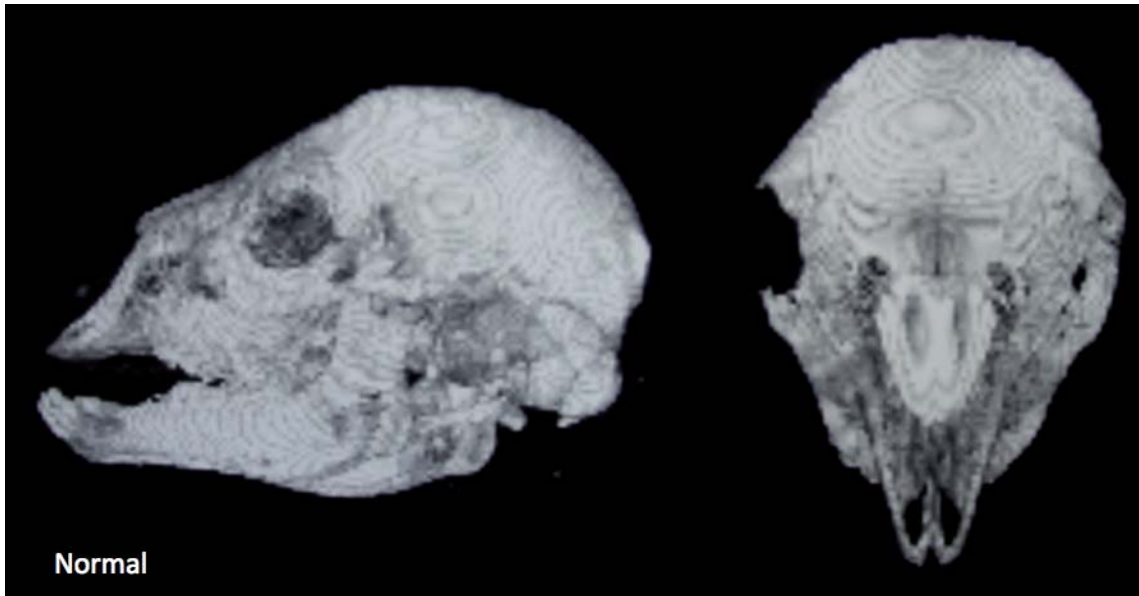


Fig. 183. Estudio TC - 3D en el cordero normal (sin creación de defecto y sin cirugías correctoras). Véase la completa simetría de las estructuras nasales y maxilares.

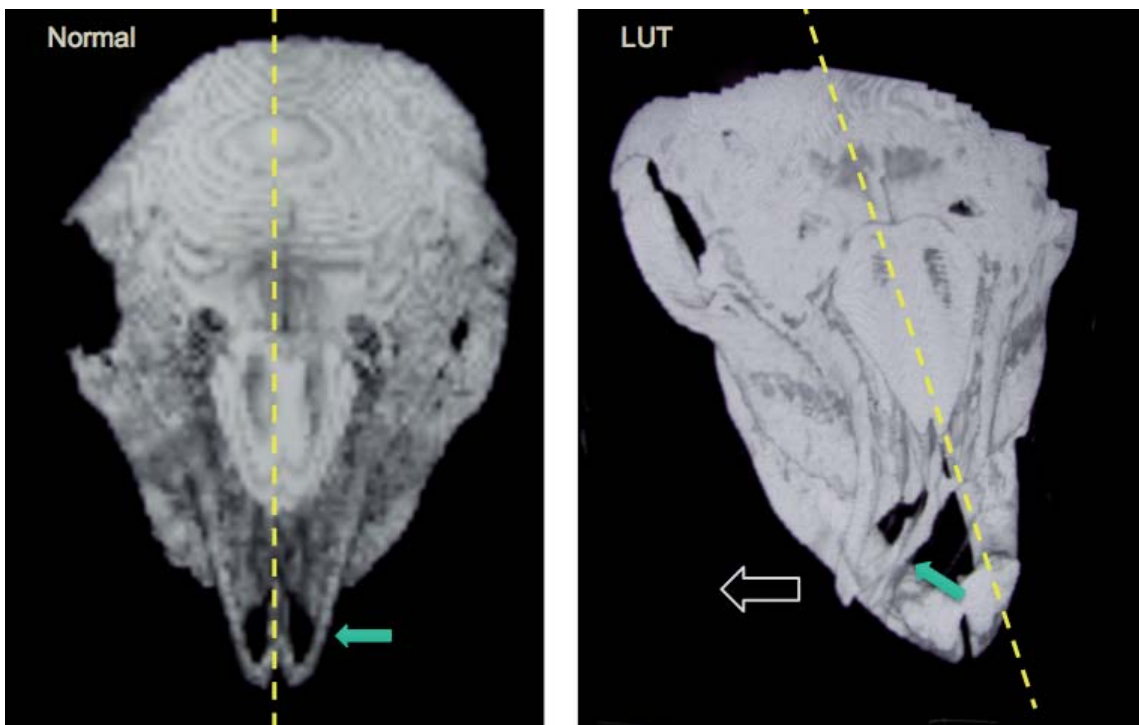


Fig. 184. Estudio TC convencional y 3D en el cordero normal y en nacido con defecto FLP. Véase la completa asimetría de las estructuras nasales y maxilares, así como el defecto óseo alveolar izquierdo.

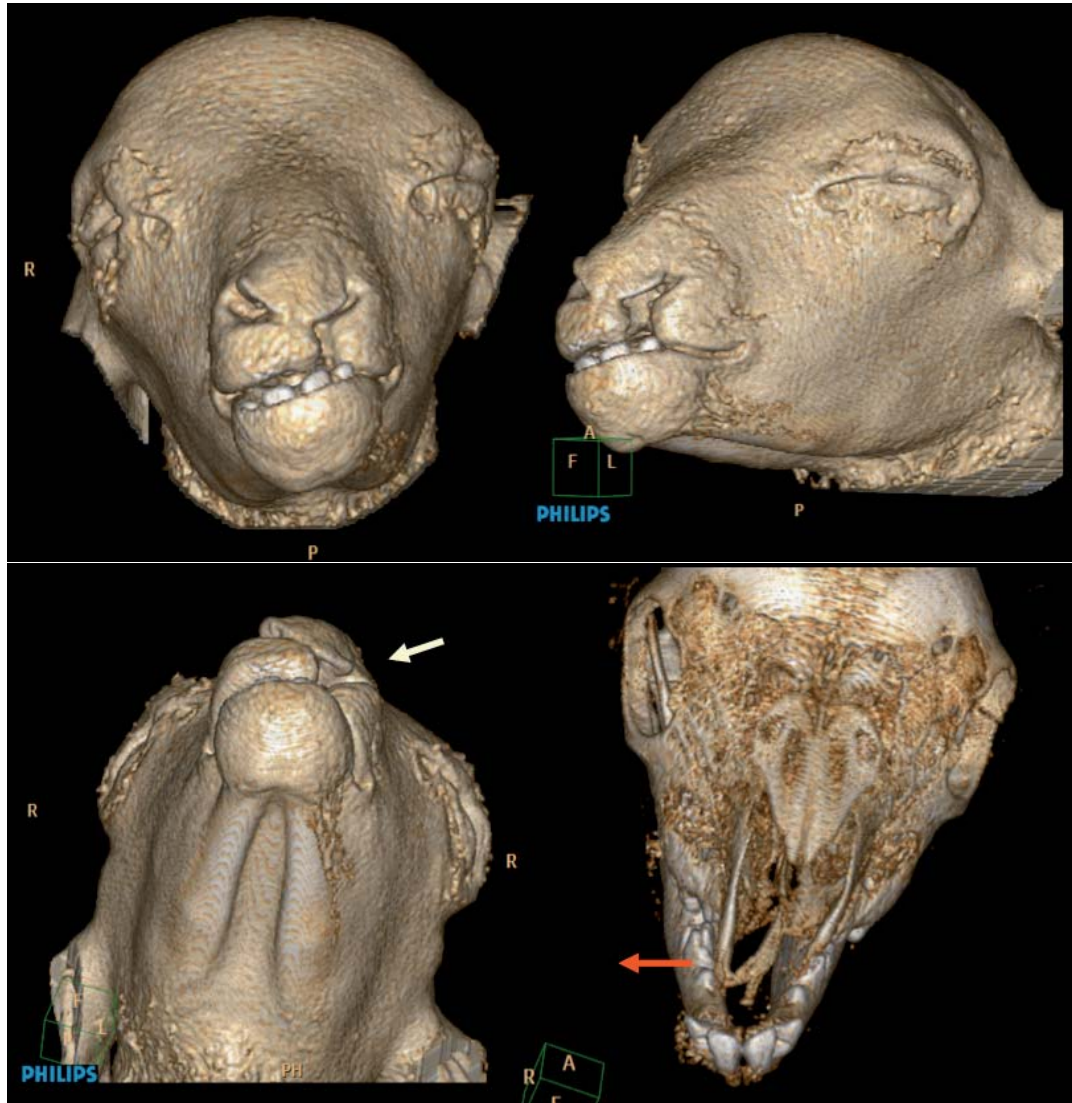


Fig. 185. Estudio TC convencional y 3D en el cordero con FLP unilateral izquierda, con defecto sin cirugías correctoras (Grupo LUT). Véase la importante desviación del maxilar superior hacia el lado sano.

La evaluación del defecto óseo alveolar superior se evaluó mejor en las tomas de TC 2D. La curación parcial del defecto alveolar se encontró en los 4 casos de reparación precoz y fue deficiente o nula en los 4 casos de reparación tardía (Fig. AAA), es decir no hubo cicatrización ósea.

Se tomaron mediciones de ángulo de desviación y de distancias entre los puntos de referencia cefalométricos descritos en los métodos, obteniendo los valores detallados en la tabla VI.

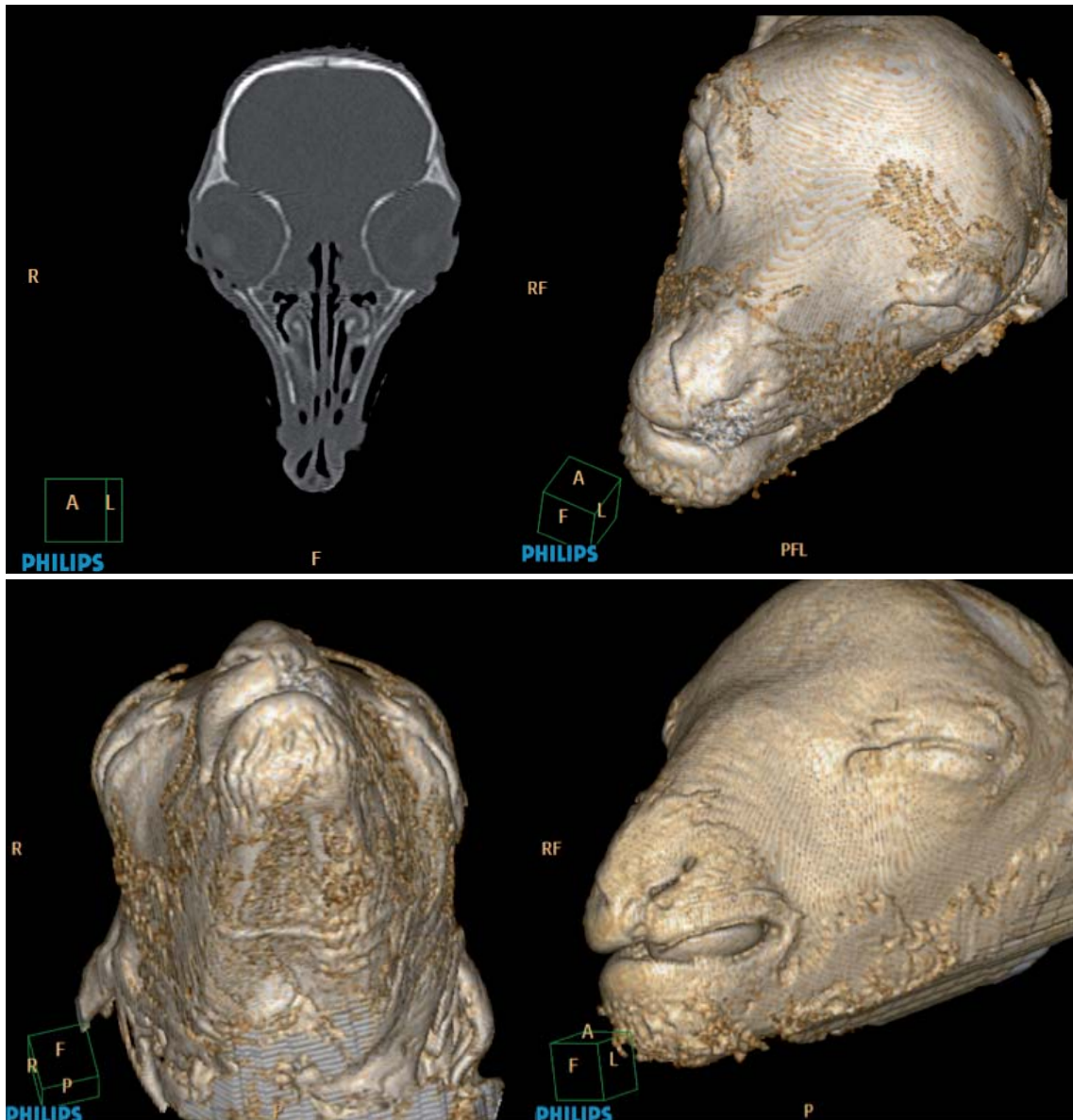


Fig. 186. Estudio TC convencional y 3D en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo temprano de la gestación (E75) mediante sutura PDS 4/0 (Grupo SUT1). Véase la ausencia de desviación del maxilar superior y su casi completa simetría sin retrusión.

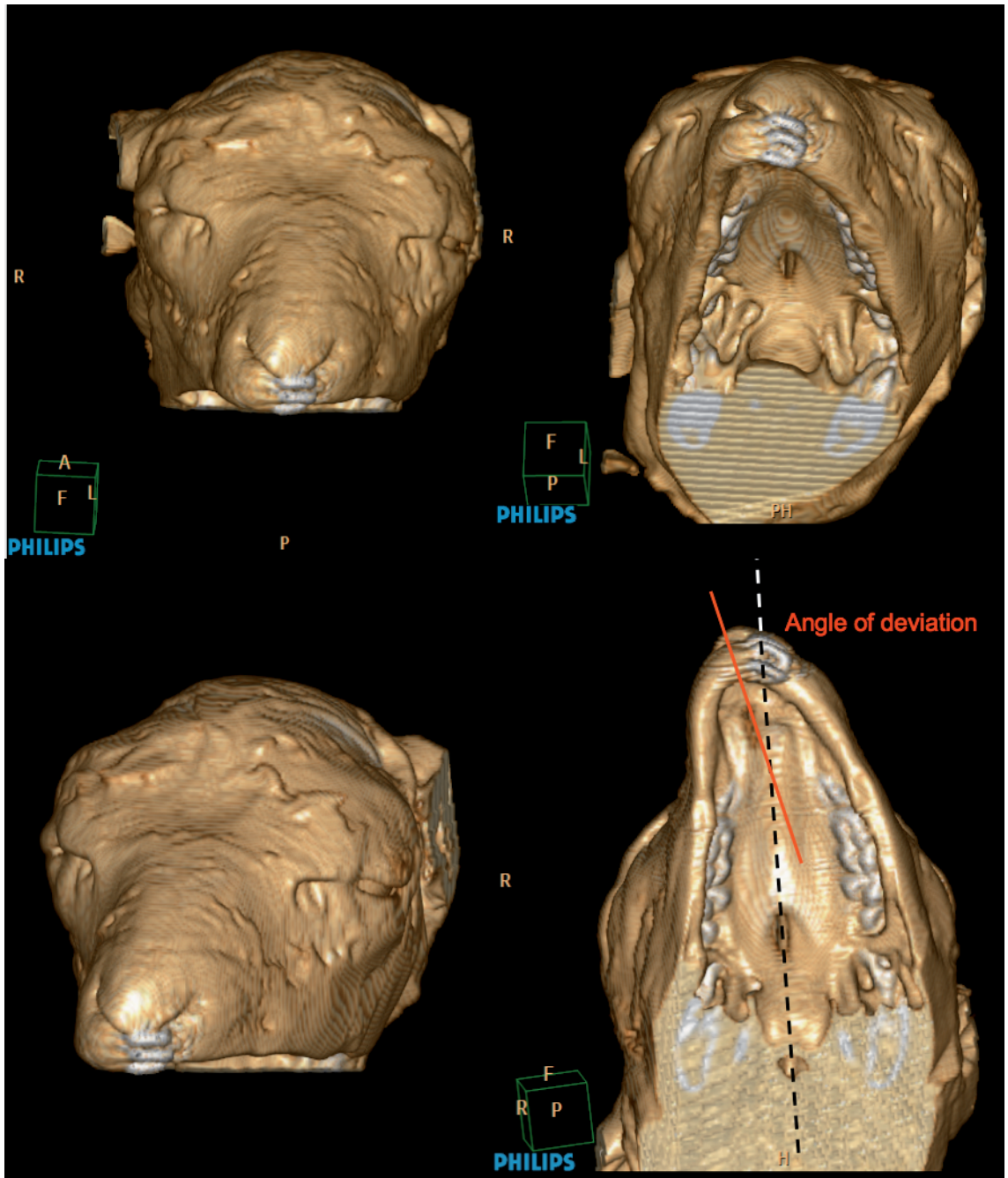


Fig. 187. Estudio TC convencional y 3D en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante GRAPAS (Grupo STP 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior con ligera asimetría y retrusión.

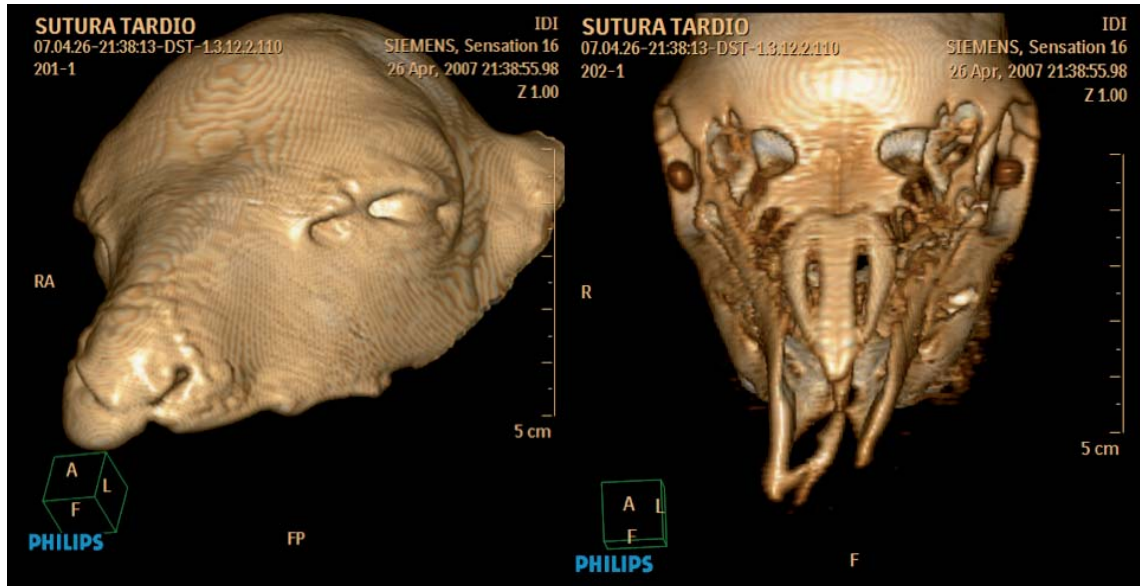


Fig. 188. Estudio TC convencional y 3D en el cordero con FLP unilateral izquierda corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante sutura (Grupo SUT 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior y ligera asimetría.

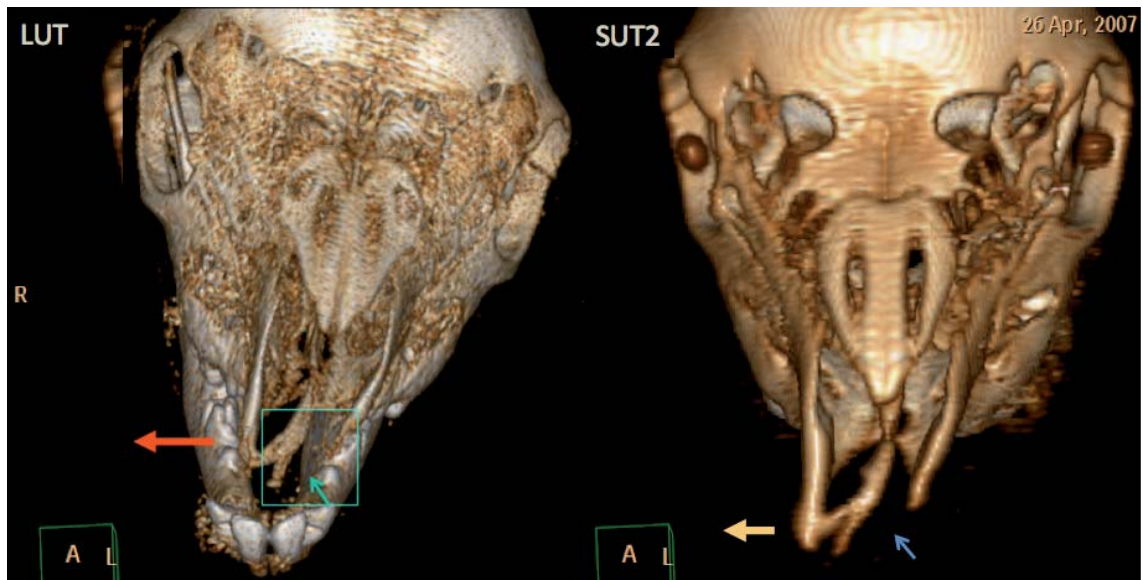


Fig. 189. Estudio TC convencional y 3D en el cordero con FLP unilateral izquierda no corregida (LUT) comparada con la corregida por cirugía fetal en un periodo TARDÍO de la gestación (E105) mediante sutura (SUT 2). Véase la presencia de desviación moderada del maxilar superior y la presencia de defecto óseo alveolar no corregido.

Los puntos de referencia tomados fueron la espina palatina posterior (PPS), el hueso incisivo anterior (AIB), el triángulo retromolar (RMT), el hueso incisivo juncional (JIB), la mastoide derecha (RMB), mastoide izquierda (LMB) y la prominencia ósea occipital (OBP), desglosados en la Tablas V y VI.

Se calcularon las distancias, en milímetros, entre los puntos de referencia o *landmarks* cefalométricos:

**Medida 1** - distancia entre la espina palatina posterior (PPS) y el hueso incisivo anterior (AIB).

**Medida 2R** - entre el triángulo retromolar derecho (RMT<sub>R</sub>) y el hueso incisivo anterior (AIB).

**Medida 2L** - entre el triángulo retromolar izquierdo (RMT<sub>L</sub>) y el hueso incisivo anterior (AIB).

**Medida 3R** - entre el hueso incisivo juncional derecho (JIB<sub>R</sub>) y el hueso incisivo anterior (AIB).

**Medida 3L** - entre el hueso incisivo juncional izquierdo (JIB<sub>L</sub>) y el hueso incisivo anterior (AIB).

**Medida 4** - entre la mastoide derecha (RMB) y la mastoide izquierda (LMB).

**Medida 5** - distancia entre la espina palatina posterior (PPS) y la prominencia ósea occipital (OBP).

**Medida 6** - entre el triángulo retromolar derecho (RMT<sub>R</sub>) y el triángulo retromolar izquierdo (RMT<sub>L</sub>).

Por último un índice biométrico como **parámetro de corrección (BPC)** que serían las medidas 4 y 5 multiplicadas entre sí y divididas por 1000, para obtener el índice de corrección biométrica.

PPS	Posterior palatine Spine	Espina palatina posterior
AIB	Anterior Incisive Bone	Hueso incisivo anterior
RMT	RetroMolar Trigone	Triángulo retromolar
JIB	Junctional Incisive Bone	Hueso incisivo juncional
RMB	Right Mastoid Bone	Hueso mastoideo derecho
LMB	Left Mastoid Bone	Hueso mastoideo izquierdo
OBP	Occipital Bone Prominence	Prominencia ósea occipital

Tabla V. Puntos de referencia craneales o *landmarks* cefalométricos en la cabeza del cordero .












1		PPS – AIB
2 R		Right RMT – AIB
2 L		Left RMT – AIB
3 R		Right JIB – AIB
3 L		Left JIB – AIB
4		RMB – LMB
5		PPS – OBP
6		Right RMT – Left RMT
		BPC area = $4 \times 5 / 1000$
Biometric Parameter of correction		

Tabla VI. Índices y distancias medidas entre los *landmarks* cefalométricos.



Fig. 190. Estudio TC convencional con medidas cefalométricas tomadas en la cabeza de cordero normal.

Todas las medidas calculadas, tomadas en milímetros, de forma informatizada por el computador se recogieron en un archivo Excel que acumuló las mediciones cefalométricas tomadas en todas las cabezas de los corderos de todos los grupos (Tabla VII). Se diferencian el Grupo normal (en azul), grupo LUT (en naranja), grupo de reparación prenatal precoz - SUT1 y STP1 (en amarillo) y grupo de reparación prenatal tardía - SUT2 y STP2 (en rosa).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	med1	med2-R	med2-L	med3-R	med3-L	med4	med5	med6	biom	angle	
2	49,92	36,83	36,83	14,32	14,32	14,32	40,74	44,44	1,810	0,	
3	45,23	32,45	32,59	12,23	12,23	12,57	42,11	43,67	1,838	0,	
4	39,15	29,12	28,88	13,64	13,64	12,89	42,35	44,28	1,875	0,	
5	40,97	33,36	32,87	15,03	14,94	13,50	42,27	43,95	1,857	0,	
6	29,01	28,47	29,55	16,12	15,50	17,19	43,62	45,74	1,983	22,	
7	31,77	29,58	30,68	23,63	23,01	12,05	43,48	45,65	1,984	38,	
8	27,73	27,73	29,31	11,88	9,51	14,26	43,55	46,77	2,036	36,	
9	29,91	26,26	27,72	11,67	9,48	14,59	42,85	45,71	1,958	39,	
10	38,46	30,77	29,81	19,23	17,31	17,31	40,00	43,33	1,733	4,	
11	36,24	28,53	27,85	19,04	18,87	16,99	40,54	42,33	1,716	0,	
12	40,91	33,26	31,66	20,37	19,75	17,94	42,15	43,92	1,851	5,	
13	38,22	30,51	29,92	19,12	19,03	17,56	41,26	43,17	1,781	0,	
14	41,17	32,67	32,94	21,54	20,27	12,67	42,68	45,12	1,925	11,	
15	45,29	32,06	35,54	25,78	24,39	19,51	35,11	41,02	1,435	8,	
16	32,01	30,85	32,59	15,71	15,13	13,39	44,05	46,43	1,443	19,	
17	32,20	29,50	31,13	22,54	21,47	13,42	46,59	45,45	2,117	18,	

Tabla VII. Archivo Excel con la recogida de las mediciones cefalométricas tomadas en todas las cabezas de los corderos de todos los grupos (medidas tomadas en milímetros).

med1	med2-R	med2-L	med3-R	med3-L	med4	med5	med6	biom	angle
49,92	36,83	36,83	14,32	14,32	14,32	40,74	44,44	1,810	0
45,23	32,45	32,59	12,23	12,23	12,57	42,11	43,67	1,838	0
39,15	29,12	28,88	13,64	13,64	12,89	42,35	44,28	1,875	0
40,97	33,36	32,87	15,03	14,94	13,50	42,27	43,95	1,857	0
29,01	28,47	29,55	16,12	15,50	17,19	43,62	45,74	1,983	22
31,77	29,58	30,68	23,63	23,01	12,05	43,48	45,65	1,984	38
27,73	27,73	29,31	11,88	9,51	14,26	43,55	46,77	2,036	36
29,91	26,26	27,72	11,67	9,48	14,59	42,85	45,71	1,958	39
38,46	30,77	29,81	19,23	17,31	17,31	40,00	43,33	1,733	4
36,24	28,53	27,85	19,04	18,87	16,99	40,54	42,33	1,716	0
40,91	33,26	31,66	20,37	19,75	17,94	42,15	43,92	1,851	5
38,22	30,51	29,92	19,12	19,03	17,56	41,26	43,17	1,781	0
41,17	32,67	32,94	21,54	20,27	12,67	42,68	45,12	1,925	11
45,29	32,06	35,54	25,78	24,39	19,51	35,11	41,02	1,435	8
32,01	30,85	32,59	15,71	15,13	13,39	44,05	46,43	1,443	19
32,20	29,50	31,13	22,54	21,47	13,42	46,59	45,45	2,117	18

GROUPS	A		B		C		D		E		F		G		H		BIOMET	angle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
1	49,92	36,83	36,83	36,83	14,32	14,32	14,32	14,32	14,32	14,32	14,32	40,74	44,44	44,44	1,810	0		
2	45,23	32,45	32,45	32,59	12,23	12,23	12,23	12,23	12,23	12,57	12,57	42,11	43,67	43,67	1,838	0		
3	39,15	29,12	29,12	28,88	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	12,89	12,89	42,35	44,28	44,28	1,875	0		
4	40,97	33,36	33,36	32,87	15,03	15,03	14,94	14,94	13,50	13,50	13,50	42,27	43,95	43,95	1,857	0		
5	29,01	28,47	28,47	29,55	16,12	16,12	15,50	15,50	17,19	17,19	17,19	43,62	45,74	45,74	1,983	22		
6	31,77	29,58	29,58	30,68	23,63	23,63	23,01	23,01	12,05	12,05	12,05	43,48	45,65	45,65	1,984	38		
7	27,73	27,73	27,73	29,31	11,88	11,88	9,51	9,51	14,26	14,26	14,26	43,55	46,77	46,77	2,036	36		
8	29,91	26,26	26,26	27,72	11,67	11,67	9,48	9,48	14,59	14,59	14,59	42,85	45,71	45,71	1,958	39		
9	38,46	30,77	30,77	29,81	19,23	19,23	17,31	17,31	17,31	17,31	17,31	40,00	43,33	43,33	1,733	4		
10	36,24	28,53	28,53	27,85	19,04	19,04	18,87	18,87	16,99	16,99	16,99	40,54	42,33	42,33	1,716	0		
11	40,91	33,26	33,26	31,66	20,37	20,37	19,75	19,75	17,94	17,94	17,94	42,15	43,92	43,92	1,851	5		
12	38,22	30,51	30,51	29,92	19,12	19,12	19,03	19,03	17,56	17,56	17,56	41,26	43,17	43,17	1,781	0		
13	41,17	32,67	32,67	32,94	21,54	21,54	20,27	20,27	12,67	12,67	12,67	42,68	45,12	45,12	1,925	11		
14	45,29	32,06	32,06	35,54	25,78	25,78	24,39	24,39	19,51	19,51	19,51	35,11	41,02	41,02	1,435	8		
15	32,01	30,85	30,85	32,59	15,71	15,71	15,13	15,13	13,39	13,39	13,39	44,05	46,43	46,43	1,443	19		
16	32,20	29,50	29,50	31,13	22,54	22,54	21,47	21,47	13,42	13,42	13,42	46,59	45,45	45,45	2,117	18		

### 3. Análisis estadístico:

Todas las medidas calculadas en las cefalometrías, tomadas en milímetros, de forma informatizada por el computador se recogieron en un archivo Excel que acumuló las mediciones cefalométricas tomadas en todas las cabezas de los corderos de todos los grupos.

Los resultados se trataron con un análisis descriptivo de la muestra y estadístico con el **programa SSPS 15.0** y con el **programa R - versión 2.15.3** (que se actualiza cada 6 meses). El programa estadístico "R" es un proyecto de software libre ( ver apartado de material y métodos).

En nuestro análisis tenemos cuatro condiciones experimentales, que corresponden a los 4 grupos de estudio. En cada uno de ellos tenemos cuatro ovejas, que se muestran como independientes, es decir, todas las ovejas son diferentes, o dicho de otra manera, las ovejas del grupo A no son las que hay en el grupo B. Entonces, cuando la muestra de individuos en el grupo A es independiente de la muestra de individuos en el grupo B, y queremos ver si son diferentes estadísticamente, con una prueba no paramétrica usaremos el **test de U Mann-Whitney**. Dado que las ovejas siempre eran distintas, usamos esta prueba para testar todas las comparaciones dos a dos, tras el **test de Kruskal-Wallis**.

El **análisis descriptivo** de las variables en cada uno de los grupos se desglosa en la tabla VIII. Por otro lado, el análisis descriptivo de las variables por las distintas mediciones se puede observar en la tabla IX. En estas tablas se pueden ver los valores de tamaño muestral, media, mediana, desviación standard, primer y tercer cuartil, rango con máximo y mínimo valor, sesgo y curtosis.

Posteriormente, vemos de forma gráfica la densidad y los box-plots de cada una de las medidas en los 4 grupos de animales. Las medidas 2 y 3 (med2, med3) presentan una componente derecha (R) e izquierda (L).

Seguidamente, se hace el análisis estadístico cuyos resultados son expuestos en la tabla X, con los tests estadísticos utilizados con el valor "p" y el valor "p ajustado".

También podemos ver la correlación de Spearman comparando entre sí todas las variables unas con otras y por grupos. Lo encontramos en la tabla XI. De manera alternativa, en la tabla XII se establece la correlación de Spearman comparando los grupos entre sí dentro de las variables.

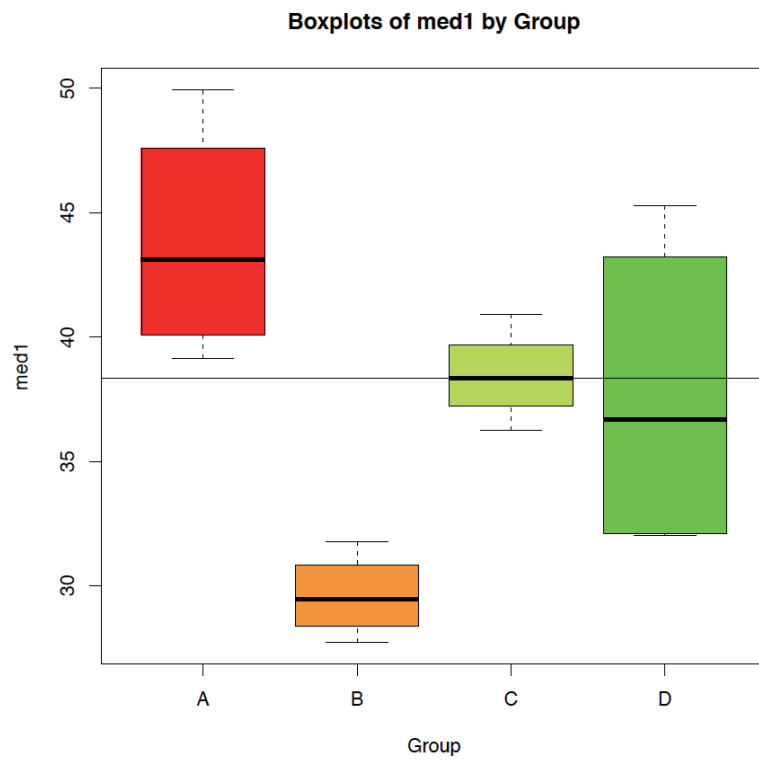
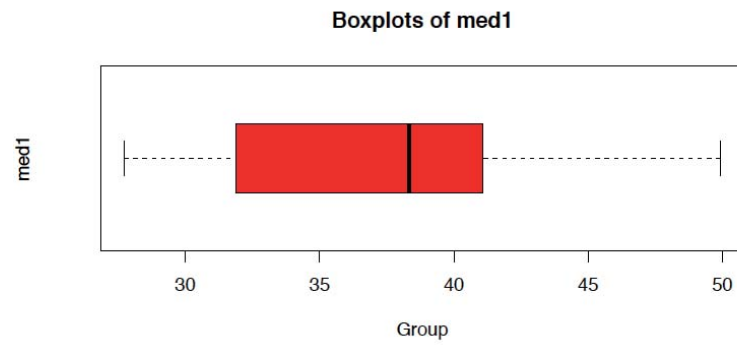
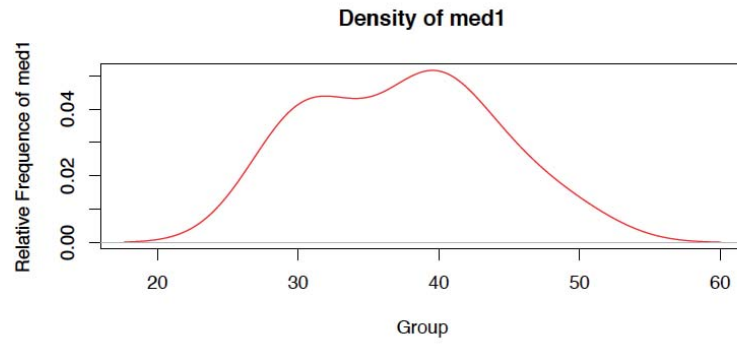
Por último, el análisis estadístico desplegado en la tabla XIII, mediante el test estadístico de **Kruskal-Wallis** entre las variables, para establecer diferencias significativas entre los grupos, cuando la p es menor de 0.05.

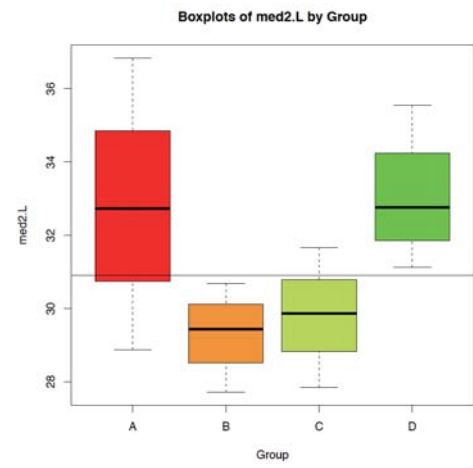
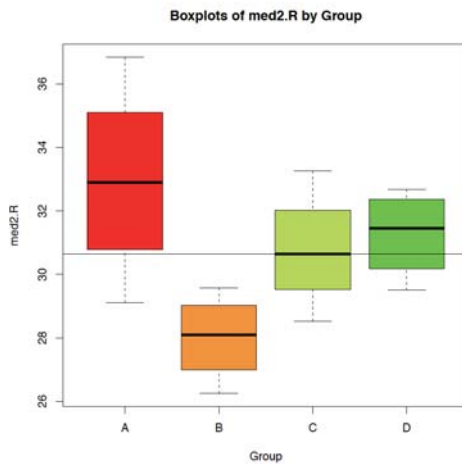
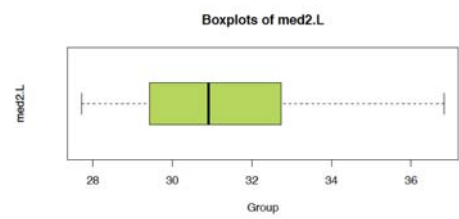
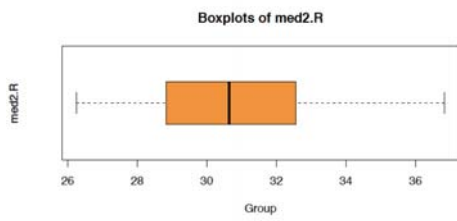
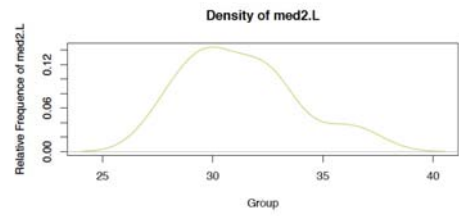
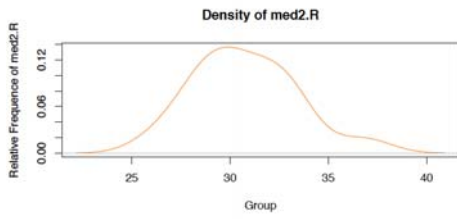
group	varName	N	NA.s	Mean	Std.Dev.	Min	X1st.Qu.	Median	X3rd.Qu.	Max.	Skewness	Kurtosis
A	med1	4	0	43,8175	4,80032898	39,15	40,515	43,1	46,4025	49,92	0,23800174	-2,0907547
A	med2.R	4	0	32,94	3,1697003	29,12	31,6175	32,905	34,2275	36,83	0,024158	-1,905296
A	med2.L	4	0	32,7925	3,24838806	28,88	31,6625	32,73	33,86	36,83	0,04316212	-1,8772265
A	med3.R	4	0	13,805	1,19355212	12,23	13,2875	13,98	14,4975	15,03	-0,2847477	-1,9557871
A	med3.L	4	0	13,7825	1,16322468	12,23	13,2875	13,98	14,475	14,94	-0,3238197	-1,9501781
A	med4	4	0	13,32	0,77023806	12,57	12,81	13,195	13,705	14,32	0,27598356	-2,039931
A	med5	4	0	41,8675	0,75826007	40,74	41,7675	42,19	42,29	42,35	-0,7119471	-1,7143729
A	med6	4	0	44,085	0,34375379	43,67	43,88	44,115	44,32	44,44	-0,1340465	-2,1527505
A	biom	4	0	1,845	0,02779688	1,81	1,831	1,8475	1,8615	1,875	-0,1686631	-2,0227353
A	angle	4	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
B	med1	4	0	29,605	1,69802827	27,73	28,69	29,46	30,375	31,77	0,17227455	-1,9636128
B	med2.R	4	0	28,01	1,39252768	26,26	27,3625	28,1	28,7475	29,58	-0,1309206	-1,9691105
B	med2.L	4	0	29,315	1,21963109	27,72	28,9125	29,43	29,8325	30,68	-0,206901	-1,8761562
B	med3.R	4	0	15,825	5,59261716	11,67	11,8275	14	17,9975	23,63	0,48930672	-1,9135791
B	med3.L	4	0	14,375	6,41503702	9,48	9,5025	12,505	17,3775	23,01	0,39095478	-2,011601
B	med4	4	0	14,5225	2,1057283	12,05	13,7075	14,425	15,24	17,19	0,10302943	-1,8809438
B	med5	4	0	43,375	0,35463596	42,85	43,3225	43,515	43,5675	43,62	-0,692131	-1,7255756
B	med6	4	0	45,9675	0,53630682	45,65	45,695	45,725	45,9975	46,77	0,73897101	-1,6945761
B	biom	4	0	1,99025	0,03278592	1,958	1,97675	1,9835	1,997	2,036	0,43690867	-1,8171386
B	angle	4	0	33,75	7,93200269	22	32,5	37	38,25	39	-0,6960027	-1,7259825
C	med1	4	0	38,4575	1,91385083	36,24	37,725	38,34	39,0725	40,91	0,13671939	-1,8752407
C	med2.R	4	0	30,7675	1,93952529	28,53	30,015	30,64	31,3925	33,26	0,14617166	-1,8752537
C	med2.L	4	0	29,81	1,55736958	27,85	29,32	29,865	30,355	31,66	-0,0791966	-1,875
C	med3.R	4	0	19,44	0,62487332	19,04	19,1	19,175	19,515	20,37	0,71552287	-1,7110376
C	med3.L	4	0	18,74	1,02729418	17,31	18,48	18,95	19,21	19,75	-0,4306002	-1,8261101
C	med4	4	0	17,45	0,40141417	16,99	17,23	17,435	17,655	17,94	0,07305059	-2,0086915
C	med5	4	0	40,9875	0,93114177	40	40,405	40,9	41,4825	42,15	0,16680529	-2,06122
C	med6	4	0	43,1875	0,65637261	42,33	42,96	43,25	43,4775	43,92	-0,2074121	-1,883439
C	biom	4	0	1,77025	0,06046142	1,716	1,72875	1,757	1,7985	1,851	0,35791711	-2,0062694
C	angle	4	0	2,25	2,62995564	0	0	2	4,25	5	0,04638403	-2,384263
D	med1	4	0	37,6675	6,64005208	32,01	32,1525	36,685	42,2	45,29	0,12068593	-2,2998181
D	med2.R	4	0	31,27	1,40159433	29,5	30,5125	31,455	32,2125	32,67	-0,2163048	-2,0880533
D	med2.L	4	0	33,05	1,83577413	31,13	32,225	32,765	33,59	35,54	0,33385	-1,8537003
D	med3.R	4	0	21,3925	4,19839156	15,71	20,0825	22,04	23,35	25,78	-0,3294406	-1,8614178
D	med3.L	4	0	20,315	3,86548401	15,13	18,985	20,87	22,2	24,39	-0,3037941	-1,8799188
D	med4	4	0	14,7475	3,19387304	12,67	13,21	13,405	14,9425	19,51	0,72293036	-1,7036517
D	med5	4	0	42,1075	4,93824783	35,11	40,7875	43,365	44,685	46,59	-0,5087154	-1,8163446
D	med6	4	0	44,505	2,38900956	41,02	44,095	45,285	45,695	46,43	-0,6255295	-1,755307
D	biom	4	0	1,73	0,34505459	1,435	1,441	1,684	1,973	2,117	0,09774818	-2,3257111
D	angle	4	0	14	5,35412613	8	10,25	14,5	18,25	19	-0,0879565	-2,3130746

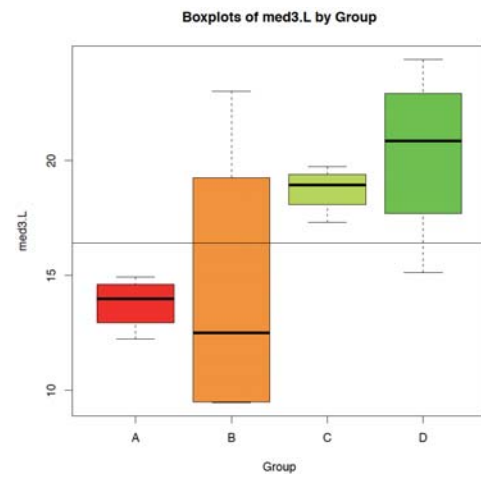
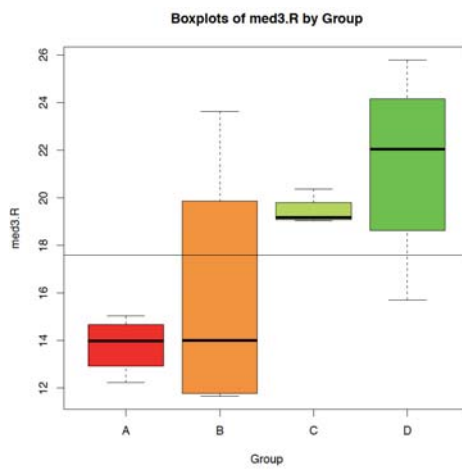
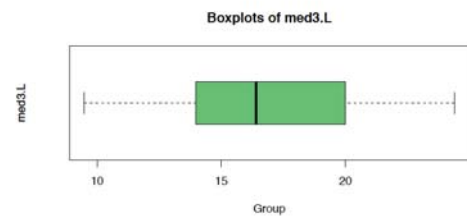
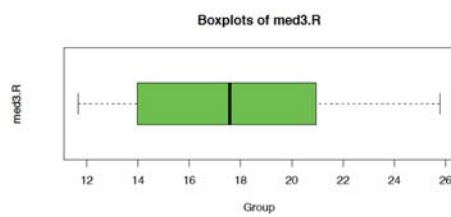
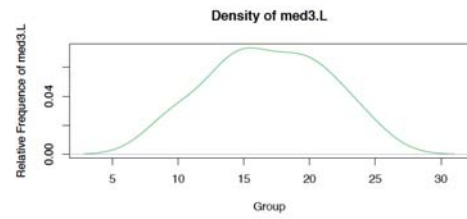
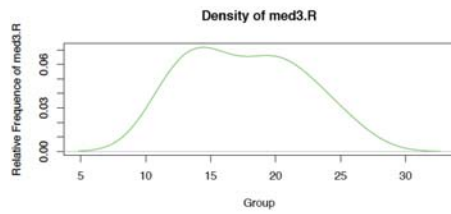
Tabla VIII. Resumen descriptivo de las variables por grupos

varName	N	NA.s	Mean	Std.Dev.	Min	X1st.Qu.	Median	X3rd.Qu.	Max.	Skewness	Kurtosis
med1	16	0	37,386875	6,49913196	27,73	31,95	38,34	41,02	49,92	0,16298825	-1,1714644
med2.R	16	0	30,746875	2,62595435	26,26	28,9725	30,64	32,505	36,83	0,43076831	-0,3299664
med2.L	16	0	31,241875	2,57231988	27,72	29,49	30,905	32,66	36,83	0,56817355	-0,5943467
med3.R	16	0	17,615625	4,42295522	11,67	14,15	17,58	20,6625	25,78	0,21074906	-1,3253083
med3.L	16	0	16,803125	4,47160034	9,48	14,15	16,405	19,88	24,39	-0,0502415	-1,1494328
med4	16	0	15,01	2,3470975	12,05	13,265	14,29	17,22	19,51	0,42444901	-1,4071459
med5	16	0	42,084375	2,44305538	35,11	41,13	42,31	43,4975	46,59	-1,0533141	1,97536522
med6	16	0	44,43625	1,54403746	41,02	43,585	44,36	45,665	46,77	-0,4284867	-0,637337
biom	16	0	1,833875	0,18821225	1,435	1,769	1,854	1,96425	2,117	-0,8024134	-0,0929073
angle	16	0	12,5	14,5051715	0	0	6,5	19,75	39	0,74990463	-1,0416384

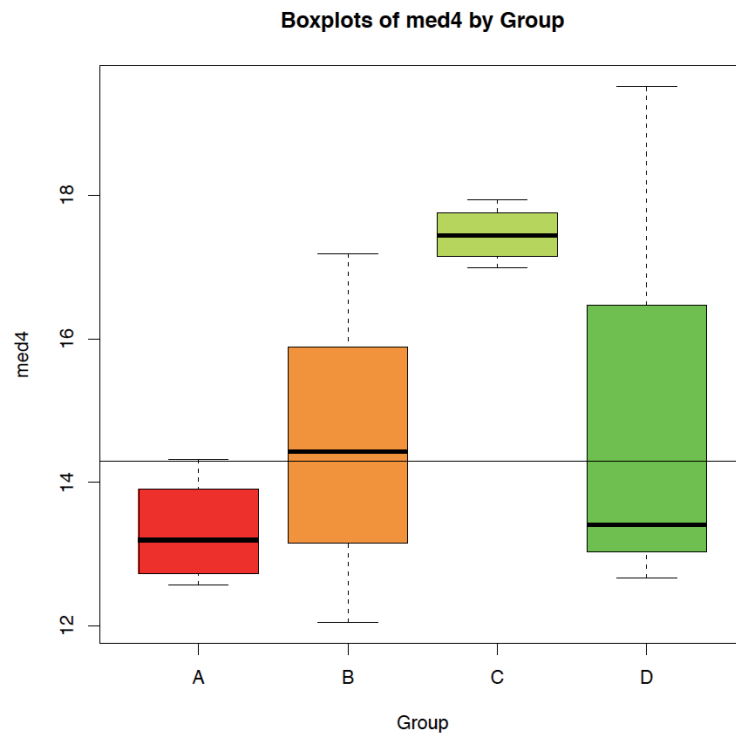
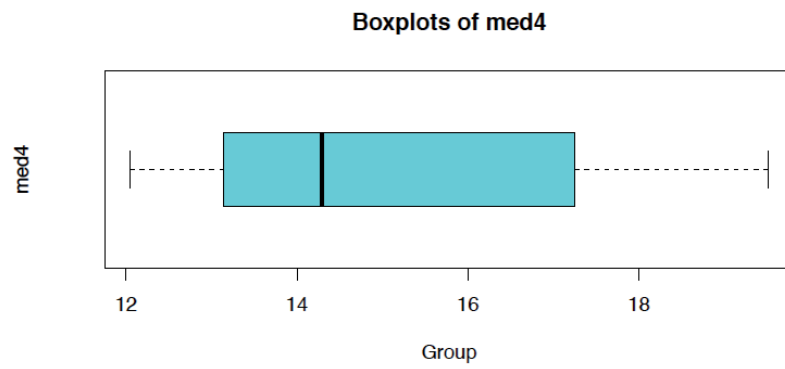
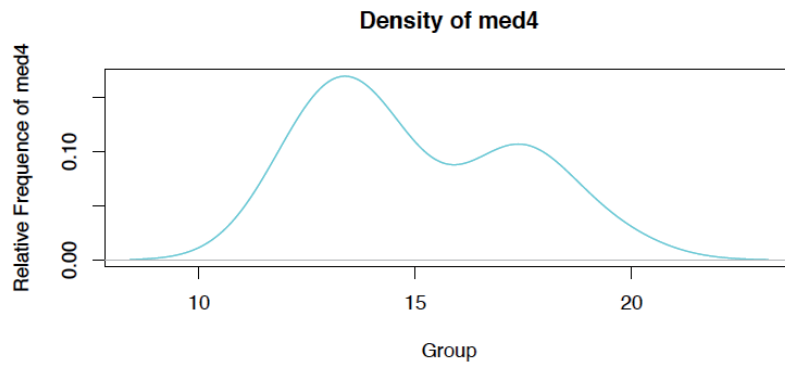
Tabla IX. Resumen descriptivo de las variables por mediciones

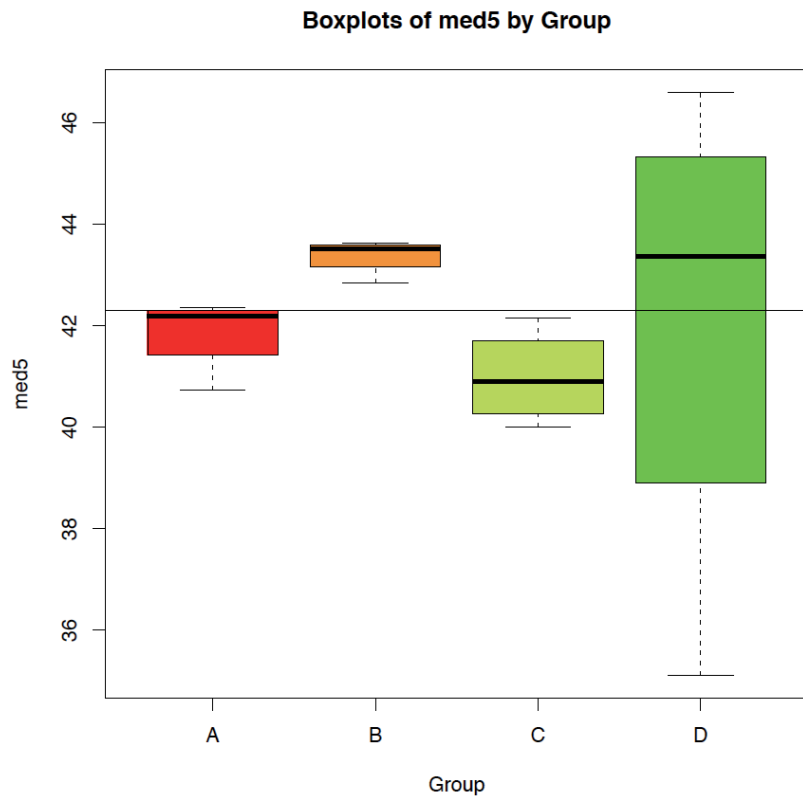
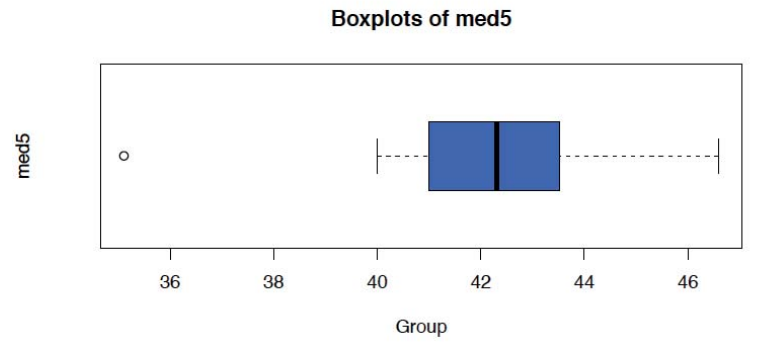
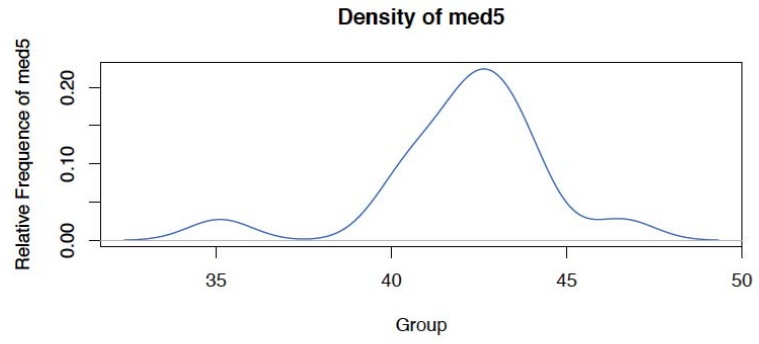


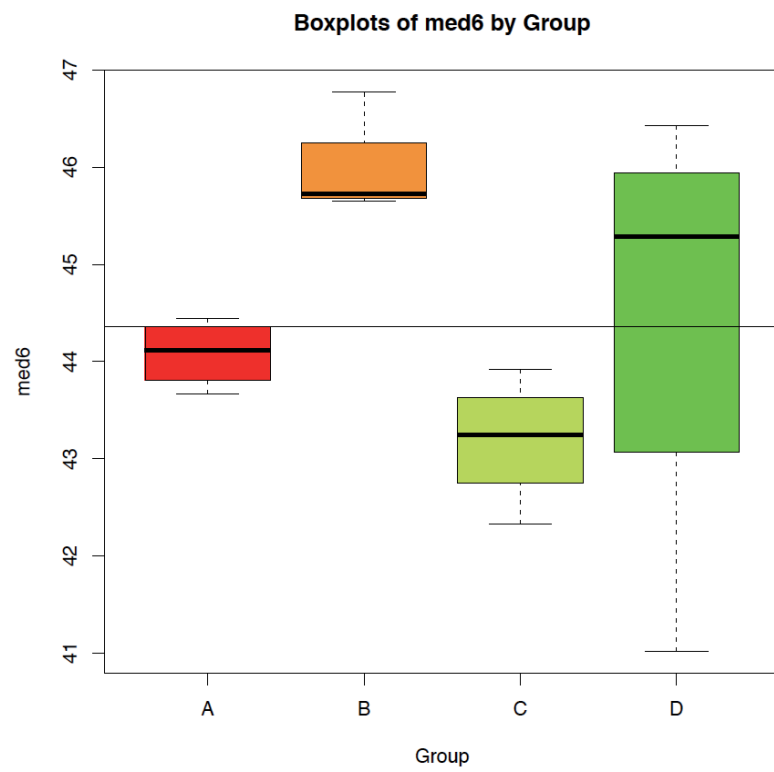
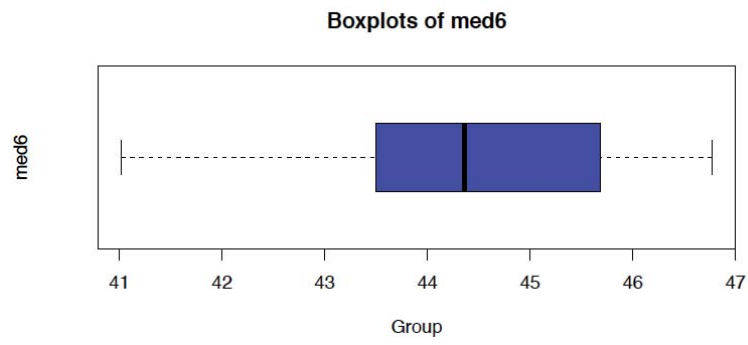
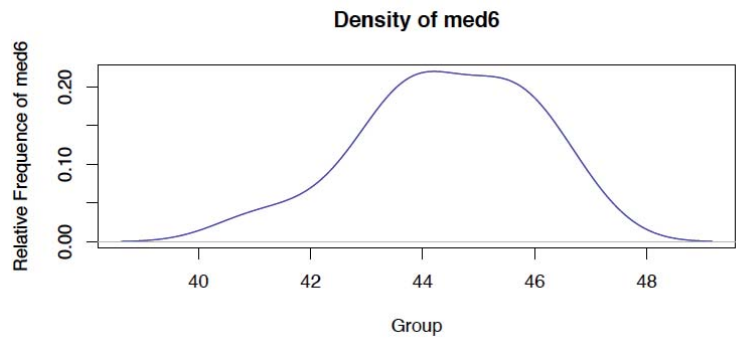


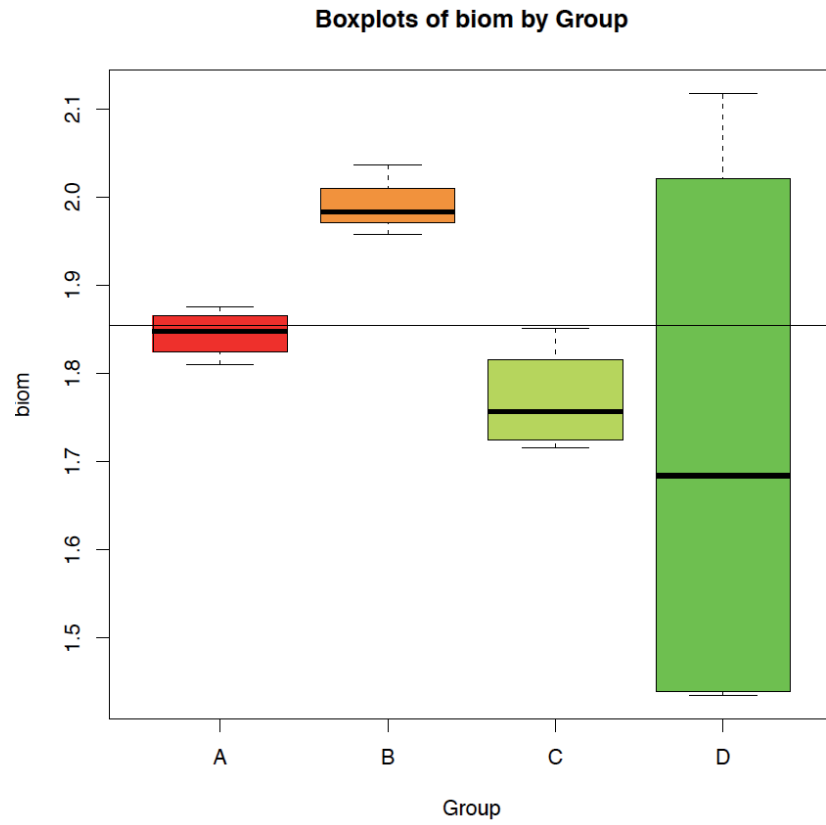
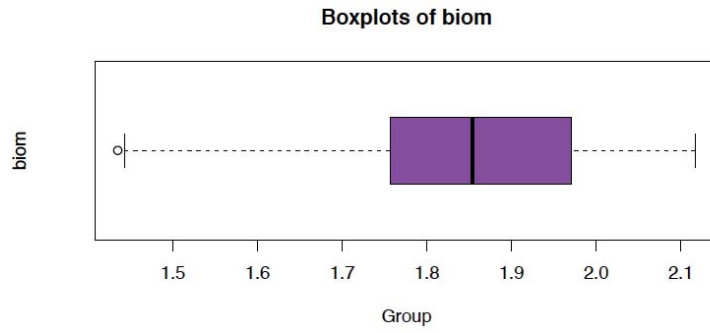
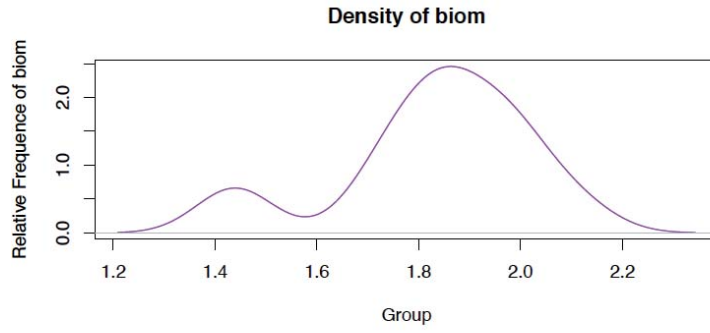


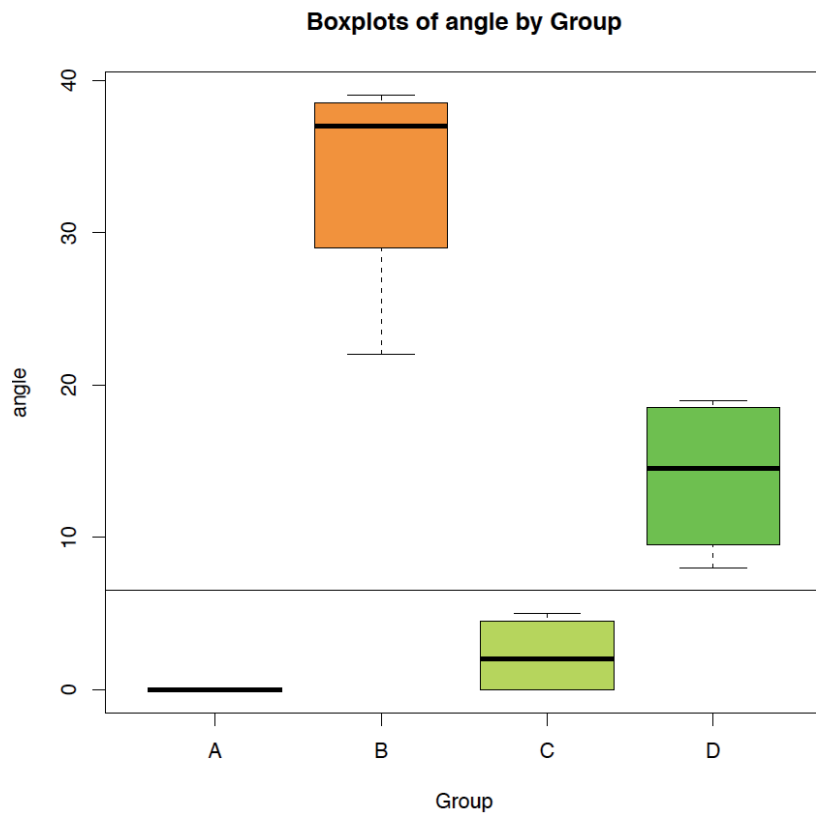
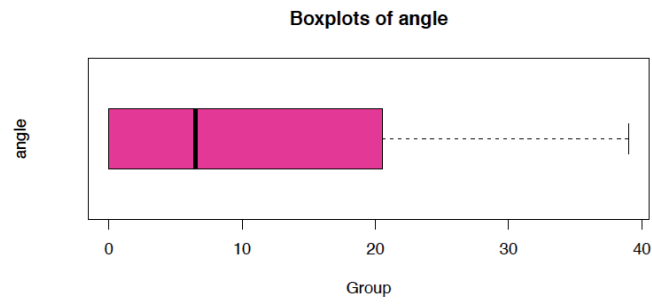
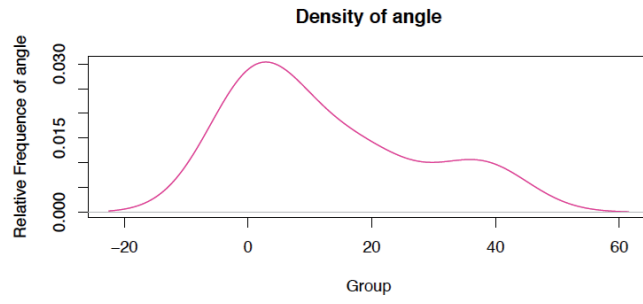












Variable.Name	KW.stat	df	p.value	adj.pvalue	** < 0,05 * < 0,1	Comparison	W.stat	pvalue	adj.pvalue	** < 0,05 * < 0,1
med1	10,21323529	3	0,016837868	0,084189341	*	AvsB	16	0,028571429	0,057142857	*
						AvsC	15	0,057142857	0,114285714	
						AvsD	11	0,485714286	0,693877551	
						BvsC	0	0,028571429	0,058802096	*
						BvsD	0	0,028571429	0,095238095	*
med2.R	7,433823529	3	0,059283412	0,087508493	*	CvsD	8	1	1	
						AvsB	15	0,057142857	0,095238095	*
						AvsC	12	0,342857143	0,342857143	
						AvsD	11	0,485714286	0,693877551	
						BvsC	1	0,057142857	0,081632653	*
med2.L	7,372974963	3	0,060913684	0,087508493	*	BvsD	1	0,057142857	0,142857143	
						CvsD	6	0,685714286	0,857142857	
						AvsB	13	0,2	0,285714286	
						AvsC	13	0,2	0,222222222	
						AvsD	7,5	1	1	
med3.R	7,058823529	3	0,070046313	0,087508493	*	BvsC	5	0,485714286	0,485714286	
						BvsD	0	0,028571429	0,095238095	*
						CvsD	1	0,057142857	0,285714286	
						AvsB	8	1	1	
						AvsC	0	0,028571429	0,095238095	*
med3.L	7,058823529	3	0,070046313	0,087508493	*	AvsD	0	0,028571429	0,095238095	*
						BvsC	4	0,342857143	0,380952381	
						BvsD	4	0,342857143	0,428571429	
						CvsD	4	0,342857143	0,489795918	
						AvsB	8	1	1	
med4	5,845588235	3	0,119369189	0,119369189		AvsC	0	0,028571429	0,095238095	*
						AvsD	0	0,028571429	0,095238095	*
						BvsC	4	0,342857143	0,380952381	
						BvsD	4	0,342857143	0,428571429	
						CvsD	4	0,342857143	0,489795918	
med5	7,257352941	3	0,064132068	0,087508493	*	AvsB	5	0,485714286	0,607142857	
						AvsC	0	0,028571429	0,095238095	*
						AvsD	7	0,885714286	1	
						BvsC	1	0,057142857	0,081632653	
						BvsD	9	0,885714286	0,984126984	
med6	9,220588235	3	0,026497362	0,087508493	*	CvsD	12	0,342857143	0,489795918	
						AvsB	0	0,028571429	0,057142857	*
						AvsC	13	0,2	0,222222222	
						AvsD	4	0,342857143	0,685714286	
						BvsC	16	0,028571429	0,058802096	*
biom	6,794117647	3	0,078757644	0,087508493	*	BvsD	8	1	1	
						CvsD	4	0,342857143	0,489795918	
						AvsB	0	0,028571429	0,057142857	*
						AvsC	14	0,114285714	0,19047619	
						AvsD	8	1	1	
angle	13,76744186	3	0,003239418	0,032394178	**	BvsC	16	0,028571429	0,058802096	*
						BvsD	12	0,342857143	0,428571429	
						CvsD	8	1	1	
						AvsB	0	0,02107057	0,057142857	*
						AvsC	4	0,185876732	0,222222222	
						AvsD	0	0,02107057	0,095238095	*
						BvsC	16	0,029401048	0,058802096	*
						BvsD	16	0,028571429	0,095238095	*
						CvsD	0	0,029401048	0,285714286	*

Tabla X. Resumen de los Tests estadísticos utilizados con el valor “p” y el valor “p ajustado”.

Variables	A	B	C	D
med1 vs mec	0,8	0,4	1	0,6
med1 vs mec	0,8	0,4	0,8	0,8
med1 vs mec	0	0,4	1	0,8
med1 vs mec	0	0,4	0,4	0,8
med1 vs mec	0,4	-0,4	0,8	0,4
med1 vs mec	-1	-0,6	0,4	-0,8
med1 vs mec	0,2	-1	1	-1
med1 vs bior	-1	-0,4	0,8	-0,4
med1 vs angi NA		0,6	0,9486833	-1
med2.R vs m	1	1	0,8	0,8
med2.R vs m	0,6	1	1	0
med2.R vs m	0,6	1	0,4	0
med2.R vs m	0,8	-0,4	0,8	-0,4
med2.R vs m	-0,8	0,4	0,4	-0,8
med2.R vs m	0,4	-0,4	1	-0,6
med2.R vs bi	-0,8	0,4	0,8	-0,4
med2.R vs ar NA		-0,4	0,9486833	-0,6
med2.L vs m	0,6	1	0,8	0,4
med2.L vs m	0,6	1	0,8	0,4
med2.L vs m	0,8	-0,4	1	0,2
med2.L vs m	-0,8	0,4	0,8	-1
med2.L vs m	0,4	-0,4	0,8	-0,8
med2.L vs bi	-0,8	0,4	1	-0,8
med2.L vs an NA		-0,4	0,63245553	-0,8
med3.R vs m	1	1	0,4	1
med3.R vs m	0,8	-0,4	0,8	0,8
med3.R vs m	0	0,4	0,4	-0,4
med3.R vs m	0,4	-0,4	1	-0,8
med3.R vs bi	0	0,4	0,8	-0,2
med3.R vs ar NA		-0,4	0,9486833	-0,8
med3.L vs m	0,8	-0,4	0,8	0,8
med3.L vs m	0	0,4	1	-0,4
med3.L vs m	0,4	-0,4	0,4	-0,8
med3.L vs bi	0	0,4	0,8	-0,2
med3.L vs an NA		-0,4	0,31622777	-0,8
med4 vs mec	-0,4	0,4	0,8	-0,2
med4 vs mec	0,8	0,4	0,8	-0,4
med4 vs bior	-0,4	-0,6	1	-0,4
med4 vs angi NA		-0,4	0,63245553	-0,4
med5 vs mec	-0,2	0,6	0,4	0,8
med5 vs bior	1	0,4	0,8	0,8
med5 vs angi NA		-1	0,31622777	0,8
med6 vs bior	-0,2	0,4	0,8	0,4
med6 vs angi NA		-0,6	0,9486833	1
biom vs angi NA		-0,4	0,63245553	0,4

Tabla XI. Correlación de Spearman comparando entre las variables por grupos.

	Comparison	W.AvsB	pvalue.AvsB	adj.pvalue.AvsB
med1	AvsB	16	0,02857143	0,05714286
	AvsC	15	0,05714286	0,11428571
	AvsD	11	0,48571429	0,69387755
	BvsC	0	0,02857143	0,0588021
	BvsD	0	0,02857143	0,0952381
	CvsD	8	1	1
med2.R	AvsB	15	0,05714286	0,0952381
	AvsC	12	0,34285714	0,34285714
	AvsD	11	0,48571429	0,69387755
	BvsC	1	0,05714286	0,08163265
	BvsD	1	0,05714286	0,14285714
	CvsD	6	0,68571429	0,85714286
med2.L	AvsB	13	0,2	0,28571429
	AvsC	13	0,2	0,22222222
	AvsD	7,5	1	1
	BvsC	5	0,48571429	0,48571429
	BvsD	0	0,02857143	0,0952381
	CvsD	1	0,05714286	0,28571429
med3.R	AvsB	8	1	1
	AvsC	0	0,02857143	0,0952381
	AvsD	0	0,02857143	0,0952381
	BvsC	4	0,34285714	0,38095238
	BvsD	4	0,34285714	0,42857143
	CvsD	4	0,34285714	0,48979592
med3.L	AvsB	8	1	1
	AvsC	0	0,02857143	0,0952381
	AvsD	0	0,02857143	0,0952381
	BvsC	4	0,34285714	0,38095238
	BvsD	4	0,34285714	0,42857143
	CvsD	4	0,34285714	0,48979592
med4	AvsB	5	0,48571429	0,60714286
	AvsC	0	0,02857143	0,0952381
	AvsD	7	0,88571429	1
	BvsC	1	0,05714286	0,08163265
	BvsD	9	0,88571429	0,98412698
	CvsD	12	0,34285714	0,48979592
med5	AvsB	0	0,02857143	0,05714286
	AvsC	13	0,2	0,22222222
	AvsD	4	0,34285714	0,68571429
	BvsC	16	0,02857143	0,0588021
	BvsD	8	1	1
	CvsD	4	0,34285714	0,48979592
med6	AvsB	0	0,02857143	0,05714286
	AvsC	15	0,05714286	0,11428571
	AvsD	4	0,34285714	0,68571429
	BvsC	16	0,02857143	0,0588021
	BvsD	13	0,2	0,4
	CvsD	4	0,34285714	0,48979592
biom	AvsB	0	0,02857143	0,05714286
	AvsC	14	0,11428571	0,19047619
	AvsD	8	1	1
	BvsC	16	0,02857143	0,0588021
	BvsD	12	0,34285714	0,42857143
	CvsD	8	1	1
angle	AvsB	0	0,02107057	0,05714286
	AvsC	4	0,18587673	0,22222222
	AvsD	0	0,02107057	0,0952381
	BvsC	16	0,02940105	0,0588021
	BvsD	16	0,02857143	0,0952381
	CvsD	0	0,02940105	0,28571429

Tabla XII. Correlación de Spearman comparando grupos dentro de las variables.



	df	p.value	adj.pvalue
med1	3	0.016837868	0.0841893410742779
med2.R	3	0.059283412	0.0875084930806653
med2.L	3	0.060913684	0.0875084930806653
med3.R	3	0.070046313	0.0875084930806653
med3.L	3	0.070046313	0.0875084930806653
med4	3	0.119369188	0.119369188966912
med5	3	0.064132068	0.0875084930806653
med6	3	0.026497361	0.0875084930806653
biom	3	0.078757643	0.0875084930806653
angle	3	0.003239417	0.0323941783561067

Tabla XIII. Test estadístico de Kruskal Wallis entre las variables.

Se realizó, de forma alternativa, el análisis estadístico de Kruskal-Wallis entre las variables mediante el soporte SPSS 15.0, obteniendo idénticos valores a los expuestos en el programa “R”, como se pueden ver en la subsiguiente figura.

Vemos que se muestran diferencias significativas entre los distintos grupos en las mediaciones “med1” (PPS-AIB) medida de retrusión maxilar superior, con una p de 0,017, las mediciones “med6” (Right RMT-Left RMT) distancia entre trógonos retromolares, con una p de 0.026 y las mediciones del ángulo de desviación con una significación muy elevada (p de 0.003).

Algunas medidas como “med 2” R y L (RMT-AIB), “med3” (JIB-AIB) R y L, y “med 5” (PPS-OBP) ofrecen unos valores p entre 0.06 y 0.07, muy cercanos a la significación estadística.

Así, encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos en las distancias PPS-AIB o retrusión maxilar, Inter-trógonos retromolares y en el ángulo de desviación nasolabial.

La retrusión maxilar es importante en el grupo con defecto de FLP no operado, discreta en el grupo de intervención intrauterina tardía y poco aparente o nulo en los grupos de reparación temprana in-utero o en los normales (Fig. 191).

La distancia entre los espacios retromolares o parte posterior del paladar queda ensanchada de forma significativa en los afectos por FLP y en los reparados tardíamente en la gestación. No así en los normales y reparados en un periodo prenatal precoz (Fig. 192).

Encontramos importantes diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en la variable de ángulo de desviación maxilar superior y vómer (Med angle) como se aprecia en el gráfico (Fig. 194). Existe una gradación exponencial de la desviación (Fig. 195), desde muy desviado en los animales nacidos con labio leporino, ligeramente desviados en los operados tardíamente durante la gestación, poco o nada desviados en los operados in-utero de forma temprana o en los normales.

No encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos en el resto de variables medidas (Med 2 y 3, tanto R como L) como se evidencia (Fig. 193).

Mediante un **test de Mann-Whitney** podemos hacer comparaciones estadísticas directas entre 2 grupos. No apreciamos diferencias significativas en

los ángulos de desviación maxilar entre los reparados de forma precoz en la gestación y los normales. En cambio, si las hay entre los normales y los reparados prenatalmente de forma más tardía, pero también las hay ( $P < 0.05$ ) entre estos últimos y los no reparados nacidos con FLP unilateral.

**Kruskal-Wallis Test: Parámetros en todos los grupos**

	angle	med1	med2-R	med2-L	med3-R	med3-L	med4	med5	med6
Chi-Square	13,767	10,213	7,434	7,373	7,059	7,059	5,846	7,257	9,221
df	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	.003	.017	.059	.061	.070	.070	.119	.064	.026

a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Group

Encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en

- PPS - AIB
- inter-retromolar trigone (Right RMT - Left RMT)
- ángulo de desviación nasolabial

PPS – AIB

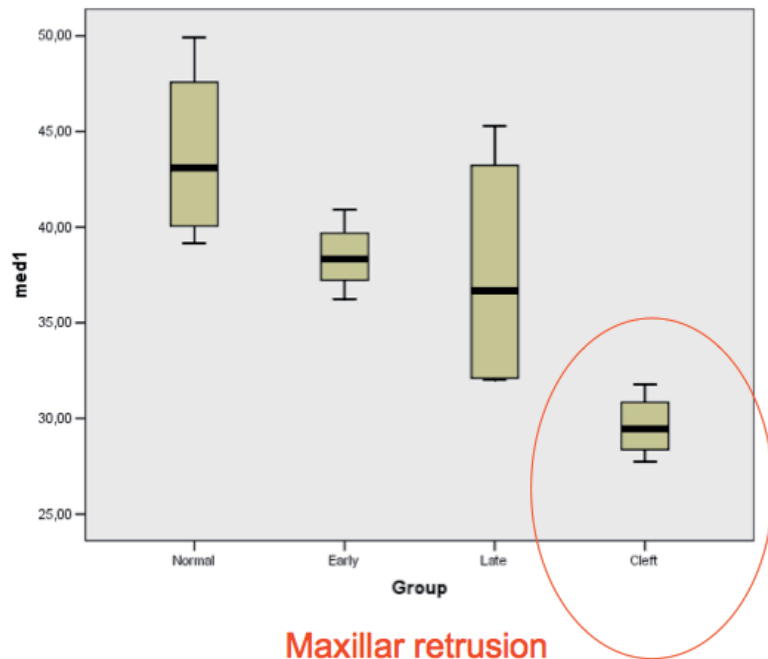
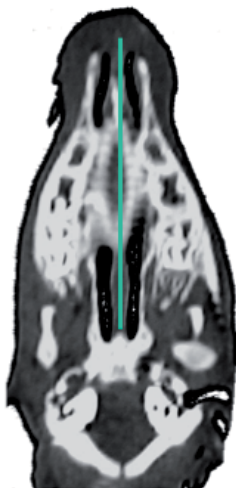


Fig. 191. Encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en la variable PPS-AIB (Med1).

inter-retromolar trigone  
(Right RMT – Left RMT)

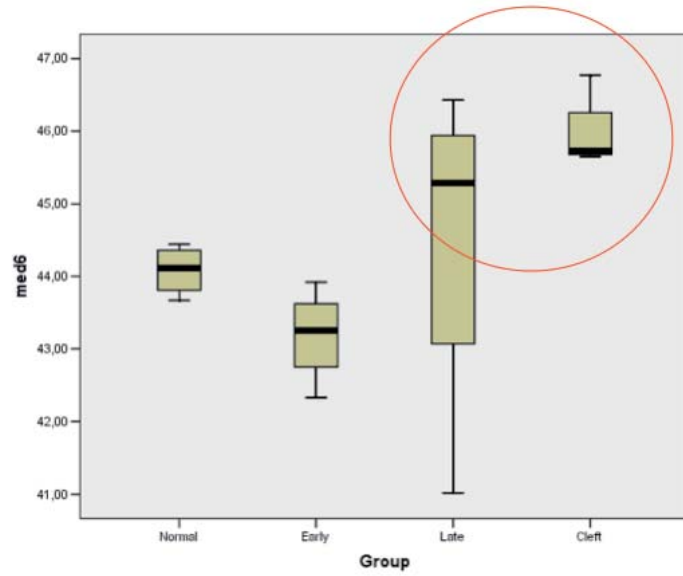
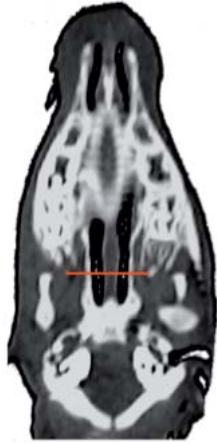


Fig. 192. Encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en la variable inter-retromolar trigone (Right RMT - Left RMT) - (Med6).

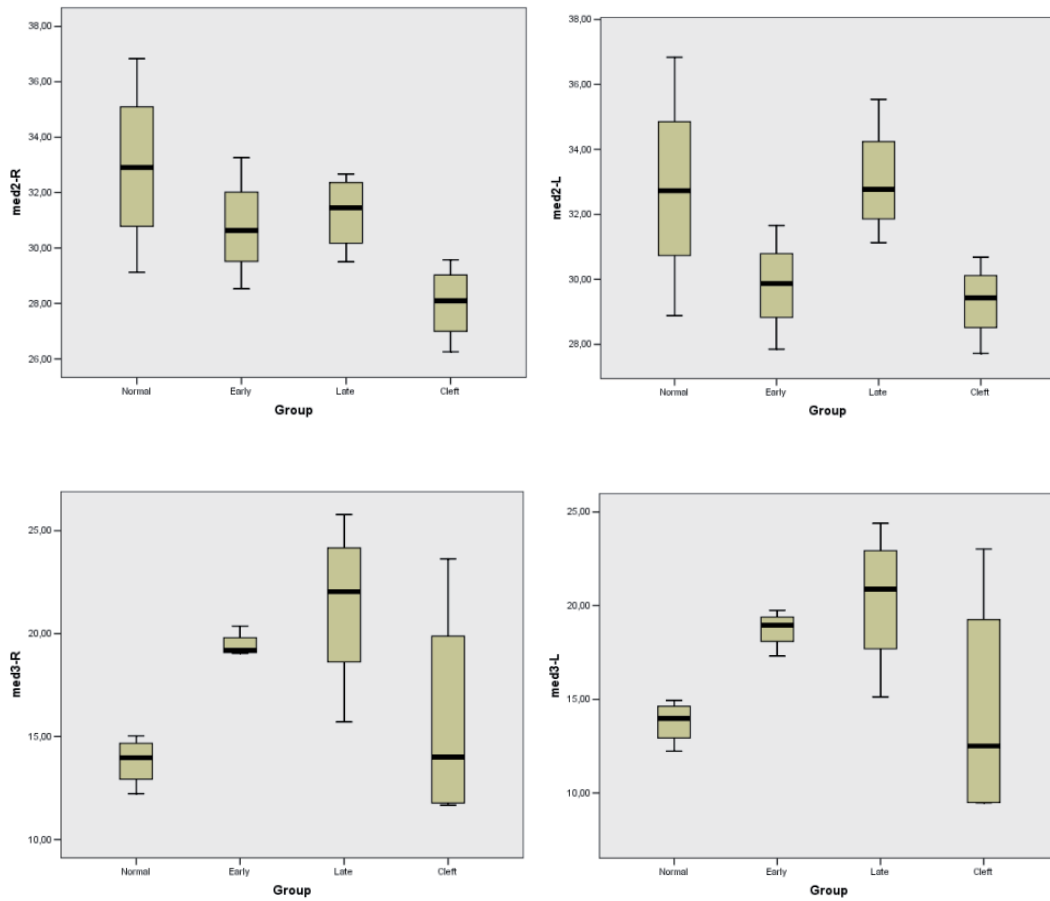
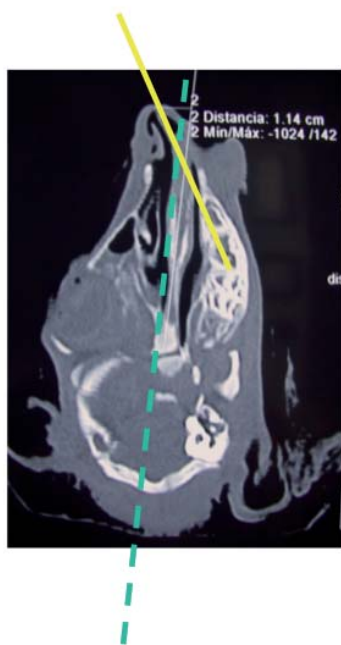


Fig. 193. NO encontramos diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos en el resto de variables medidas (Med 2 y 3 tanto R como L).



### angle deviation

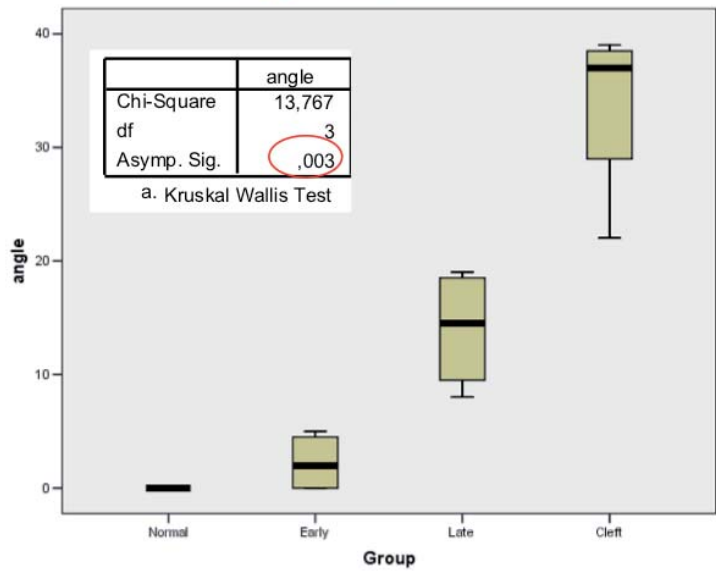


Fig. 194. Encontramos importantes diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en la variable de ángulo de desviación maxilar superior y vómer - (Med angle).



### angle deviation

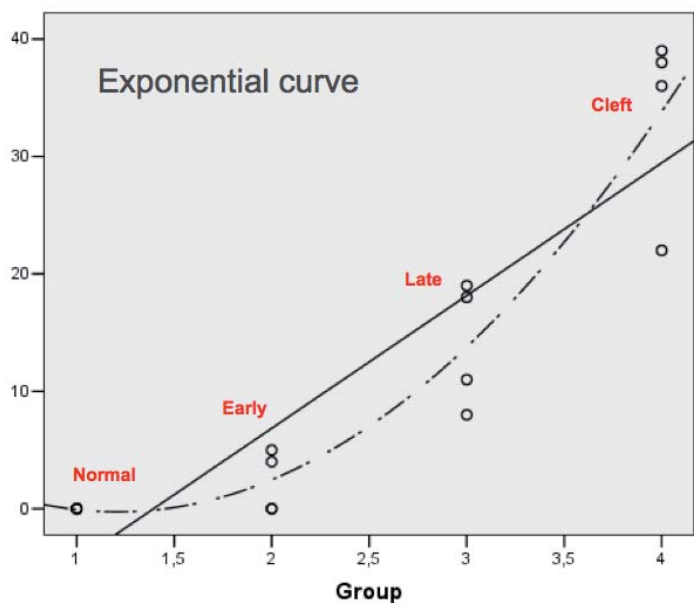


Fig. 195. Encontramos una curva exponencial de grado de deformidad y de incremento de ángulo de desviación entre grupos (Med angle).

**Mann-Whitney Test: Angle between Normal and Early groups**



**Test Statistics<sup>b</sup>**

	angle
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	14,000
Z	-1,512
Asymp. Sig. (2-tailed)	,131
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 <sup>a</sup>



a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Group

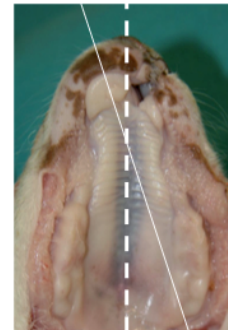
**NO significant differences ( $p < 0.05$ )**

**Mann-Whitney Test: Angle between Normal and Late groups**



**Test Statistics<sup>b</sup>**

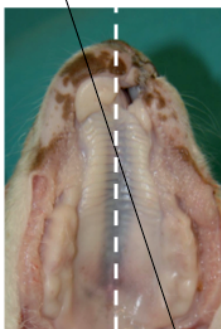
	angle
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,460
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>a</sup>



a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Group

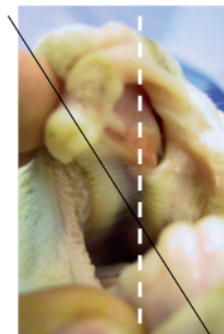
**Significant differences ( $p < 0.05$ )**

**Mann-Whitney Test: Angle between Late and Cleft groups**



**Test Statistics<sup>b</sup>**

	angle
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>a</sup>



a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Group

**Significant differences ( $p < 0.05$ )**

## 2. Evaluación microscópica

Si analizamos las muestras obtenidas y procesadas, después del proceso de fijación, deshidratación y parafinización, con las distintas tinciones a bajo aumento (2x), podemos abarcar todo el bloque en un corte coronal del hocico del cordero recién nacido. Las tinciones que mejor visualizan los elementos tisulares son las de tricrómico de Masson (Fig. 198) y de inmunohistoquímica a AMT o actina muscular total (Fig. 199). Estas secciones comprenden estructuras labial, nasal y paladar anterior o alveolar, que se muestran simétricas y con el cartílago del vómer nasal centrado en el animal normal. Esto permite comparar, no solo los grupos con el grupo de animales normales, sino que también con el lado contralateral sano.

El panel nos muestra el corte histológico al mismo nivel en los 4 grupos de animales. El rectángulo indica la zona en la que nos hemos centrado para el análisis histológico a mayor aumento. Como hemos comentado, el normal no presenta alteraciones tras el nacimiento, a diferencia del labio leporino creado intrauterino sin reparación prenatal, que se muestra con la hendidura completa del labio y del alveolo, con epitelización secundaria de sus márgenes, pero en solución de continuidad. Se intuye una asimetría con desviación en bloque de la punta nasal hacia el lado afectado y distorsión de las estructuras en general.

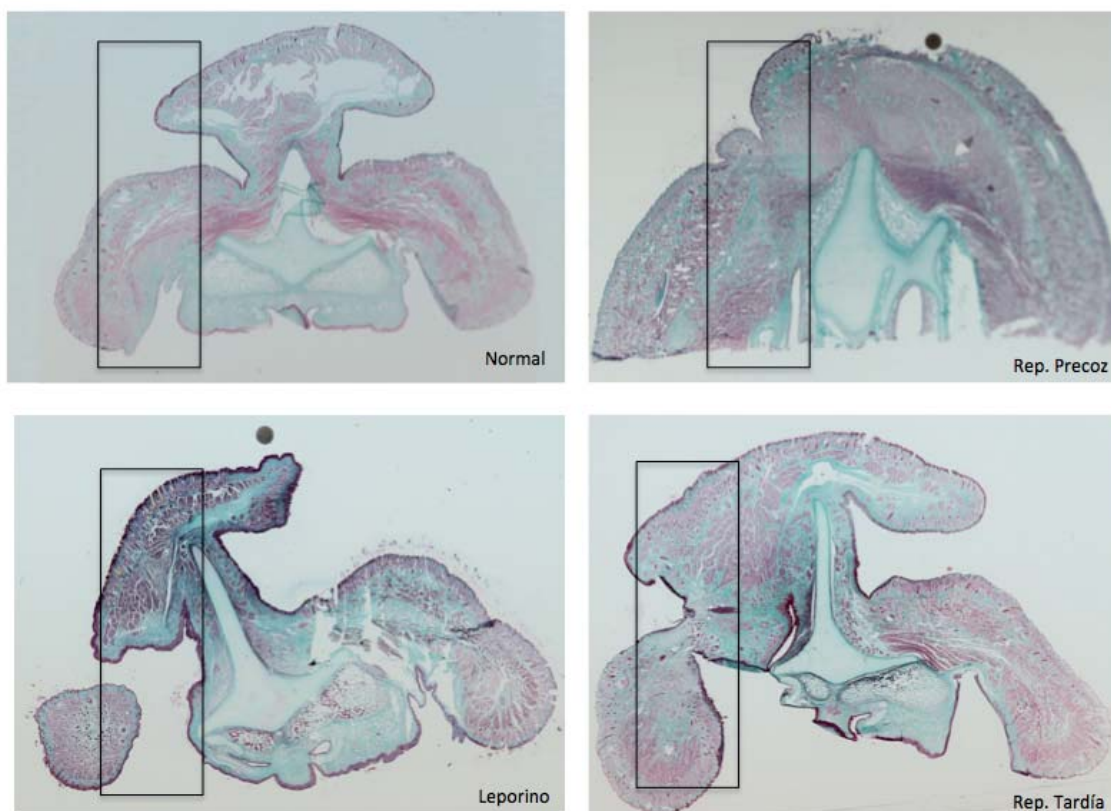


Fig. 198. Secciones coronales de los labios en los distintos grupos (Tricrómico de Masson)

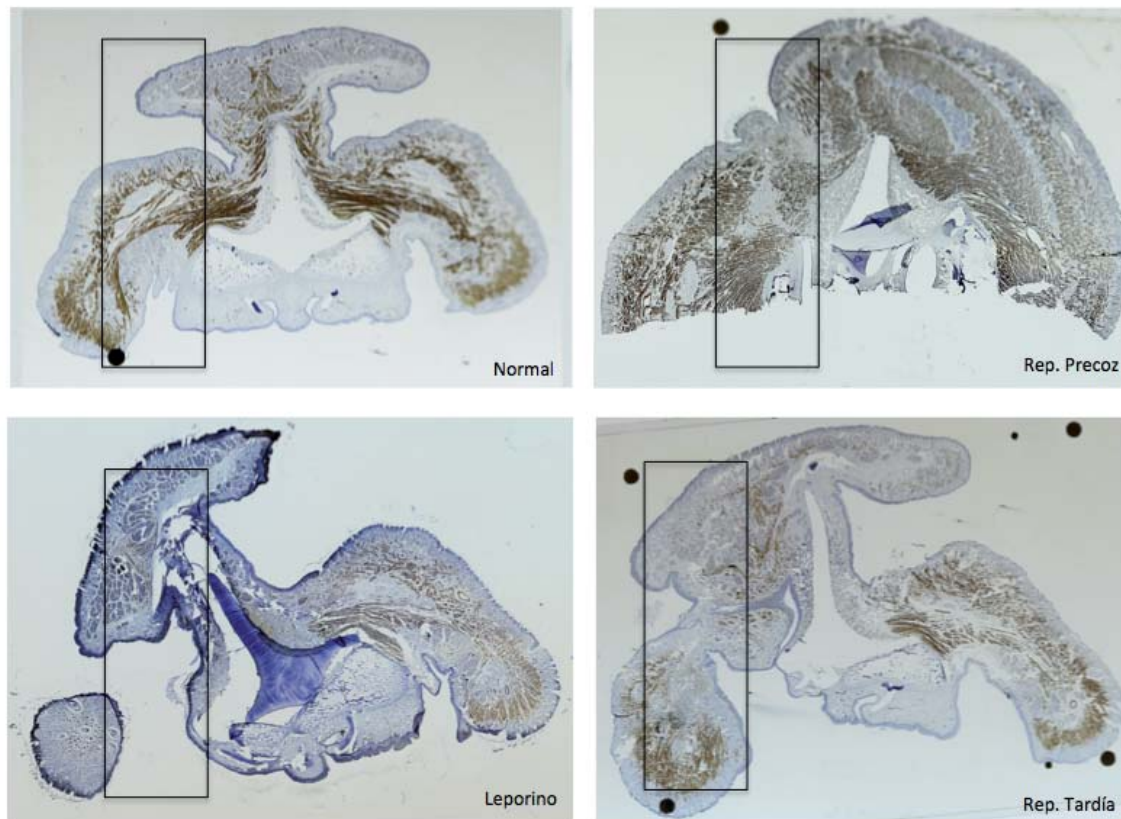


Fig. 199. Secciones coronales de los labios en los distintos grupos (Actina muscular total - AMT)

En los reparados, se observa una fusión incompleta, a modo de puente, entre los dos márgenes del labio reparado in utero en un periodo tardío de la gestación, siendo casi total la fusión en el cordero con reparación prenatal precoz.

La epidermis y la mucosa mostraron una recuperación aparentemente completa, aunque en el lado reparado la mucosa era más delgada que el lado contralateral. La presencia de fibras de tejido conectivo se indica la formación de cicatrices, siendo mínima esta coloración en los puentes de fusión, sobretodo en el precoz, visto en las tinciones de tricrómico (Fig. 198). De igual manera, existe una disrupcion en la dirección y continuidad de las fibras musculares en el área de conexión o puente tisular de los labios reparados, que se hace mas evidente en la tinción con AMT (Fig. 199). No había alineación del músculo orbicular en la zona reparada del defecto, aunque si mayor densidad de fibras musculares en dicho área en los reparados precozmente durante la gestación.

Uno de los factores a analizar en mayores aumentos es la estructura de la piel, el grosor de la epidermis y la presencia de sus anejos o elementos normales en la dermis (Fig, 196). Otro es el grosor y estado de la mucosa oral interna y del espesor del labio en cuanto a la presencia y disposición de las glándulas salivares, tejido conectivo, colágeno del adulto o tipo I y fibras musculares. Para ello hemos utilizado distintas tinciones convencionales, de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.

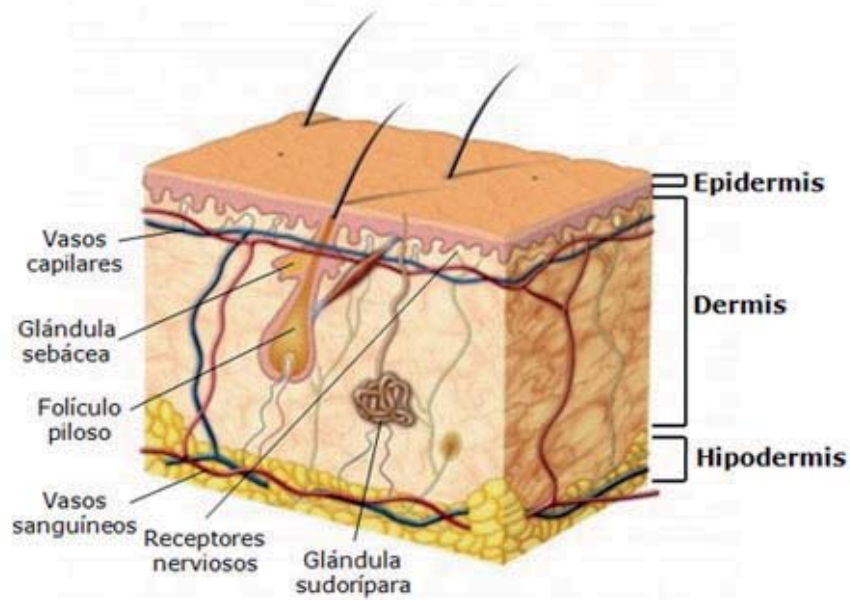


Fig. 196. Estructura de la piel normal con sus anejos.

## 2.1. Análisis histológico:

### TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA

Unas secciones de labio y paladar de cada grupo se tiñeron con **hematoxilina-eosina**. Posteriormente, las muestras histológicas se observaron en un microscopio de luz visible (OLYMPUS) y se tomaron fotos de las diferentes zonas de interés a 40 aumentos. La hematoxilina al ser básica tiñe ácidos de color morado (núcleos con DNA y RNA), mientras que la eosina es un ácido y tiñe bases de color rosado (citoplasma).

En los labios normales (Fig.197), encontramos la típica estructura labial con una superficie mucosa interna, siempre húmeda, y recubierta por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. El tejido conectivo subepitelial es de tipo denso irregular con múltiples glándulas salivares menores, sobretodo mucosas. La superficie externa esta cubierta por una piel delgada con todos los anejos cutáneos. De este modo, se acompaña de glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos. En la zona de bermellón, la piel no está queratinizada, y existe un epitelio plano poliestratificado, con asas capilares en las papilas dérmicas cercanas a la superficie externa. Entre las capas interna y externa del labio, se hayan más glándulas salivares y sobretodo las fibras musculares del *orbicularis oris*.



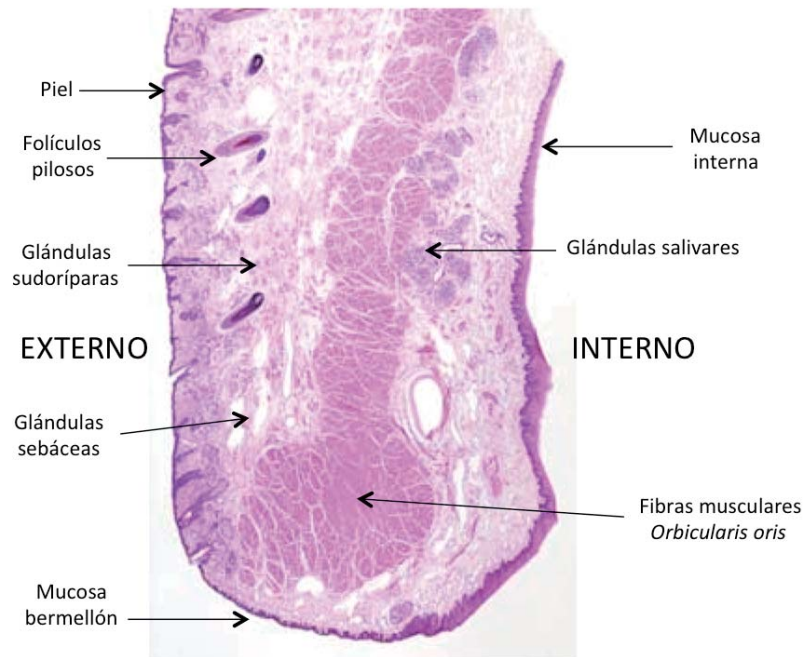


Fig. 197. Histología del labio normal.

Atendiendo a la sección coronal de todos los sujetos recién nacidos en el grupo normal (Fig. 200), así como a los lados sanos contralaterales de los otros grupos, vemos la integridad completa de todas las estructuras que componen el espesor labial, desde la epidermis externa a la mucosa oral interna.

No ocurre así en los cortes analizados de los corderos nacidos con FLP unilateral completa, que obviamente muestran una solución de continuidad y un adelgazamiento del epitelio de revestimiento que recubre los márgenes del defecto, en la zona amputada (Fig. 201). Tanto la dermis como la mucosa interna muestran una ligera disminución de sus glándulas mucosas a dicho nivel.

Tanto la parte oseo-cartilaginosa del vomer o alveolar, en la parte medial, como la musculatura del orbicular, en la zona distal, se hallan interrumpidos de forma redondeada y suave, como en un intento de adaptarse a la nueva anatomía.

En el grupo de reparación intrauterina precoz (Fig. 202), aparece una muesca o impronta de pequeño tamaño en la parte externa de la unión tisular. Aún así, la epidermis y la mucosa mostraron una recuperación completa, siendo el lado reparado algo más delgado que el lado contralateral. Las estructuras internas, tejido conectivo y muscular, aparecen algo distorsionadas respecto al patrón normal, pero presentes.

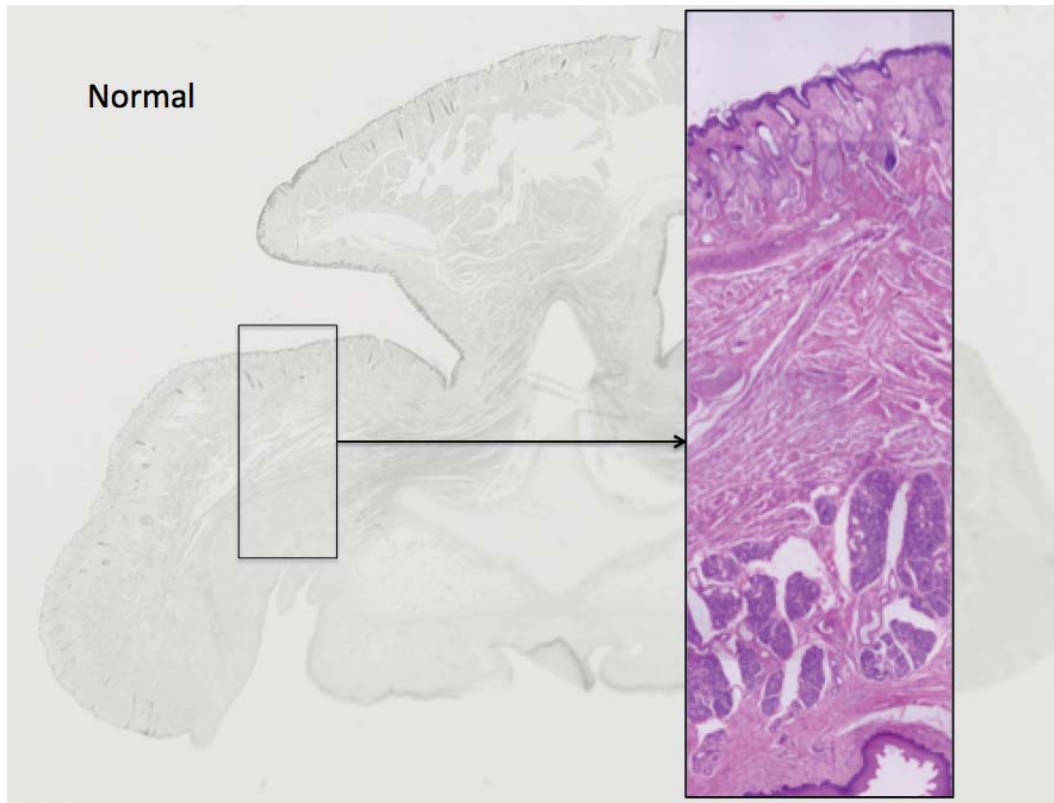


Fig. 200. Sección coronal en labio de cordero recién nacido normal (Hematoxilina-Eosina 40 x).

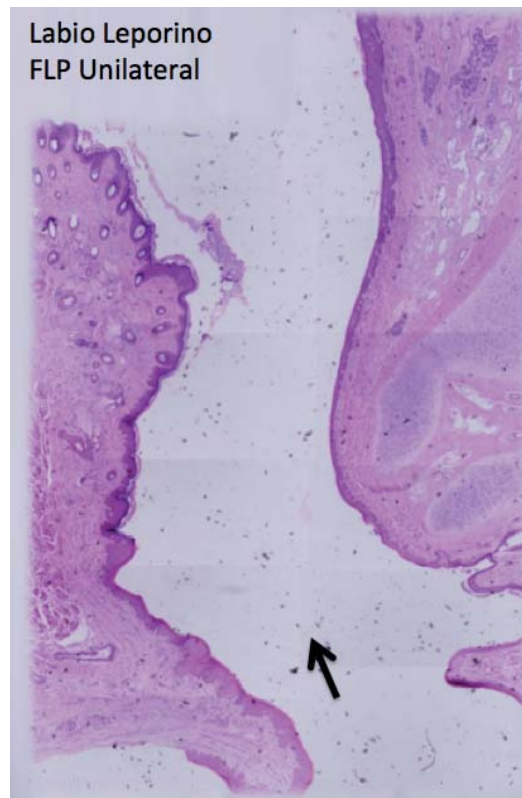


Fig. 201. Sección coronal en labio de cordero recién nacido con FLP (Hematoxilina-Eosina 40 x).

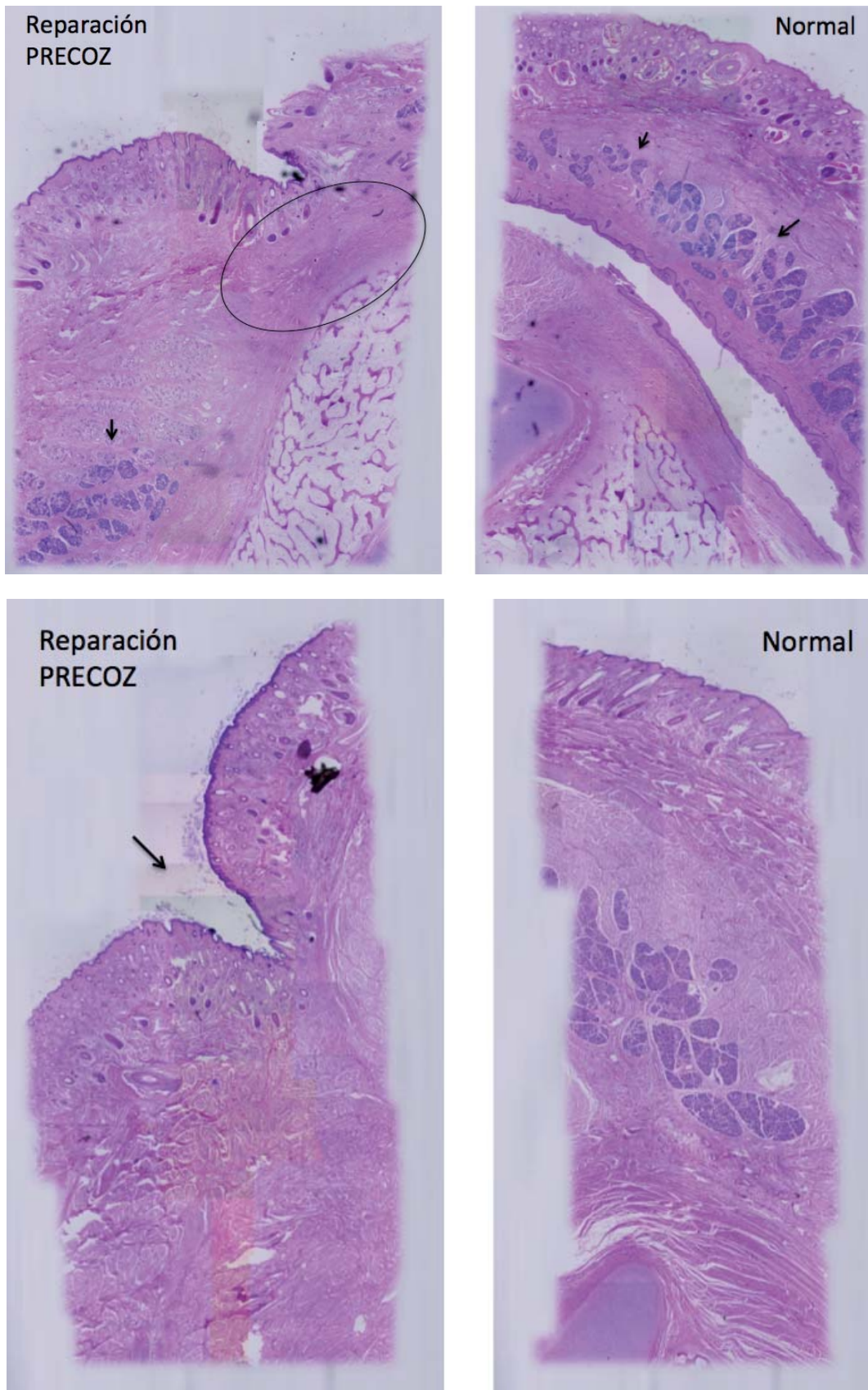


Fig. 202. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma precoz en la gestación. Comparación con el lado sano contralateral (Hematoxilina-Eosina 40 x).

En el grupo de reparación tardía, pudimos observar que el puente tisular que conecta ambos bordes del defecto es más estrecho y la piel y mucosa, aunque reconstituída se muestra irregular (Fig. 203). A nivel del espesor del tejido se puede ver como es deficiente en elementos glandulares y parece invadido por tejido conectivo denso desorganizado. En ocasiones vemos un espacio sin rellenar tisular que corresponde al que ocupaba la grapa (Fig. 204), marcado en la imagen con un asterisco. Evidentemente el tejido conectivo no ha tenido tiempo de rellenar este hueco, al ser fijada la muestra tras la retirada de la grapa metálica. Aun así, en este caso, parece haber mayor grosor del puente de unión, pero con el mismo tejido conectivo y muscular desorganizado. La muesca en la parte externa del defecto a nivel epidérmico es una constante.

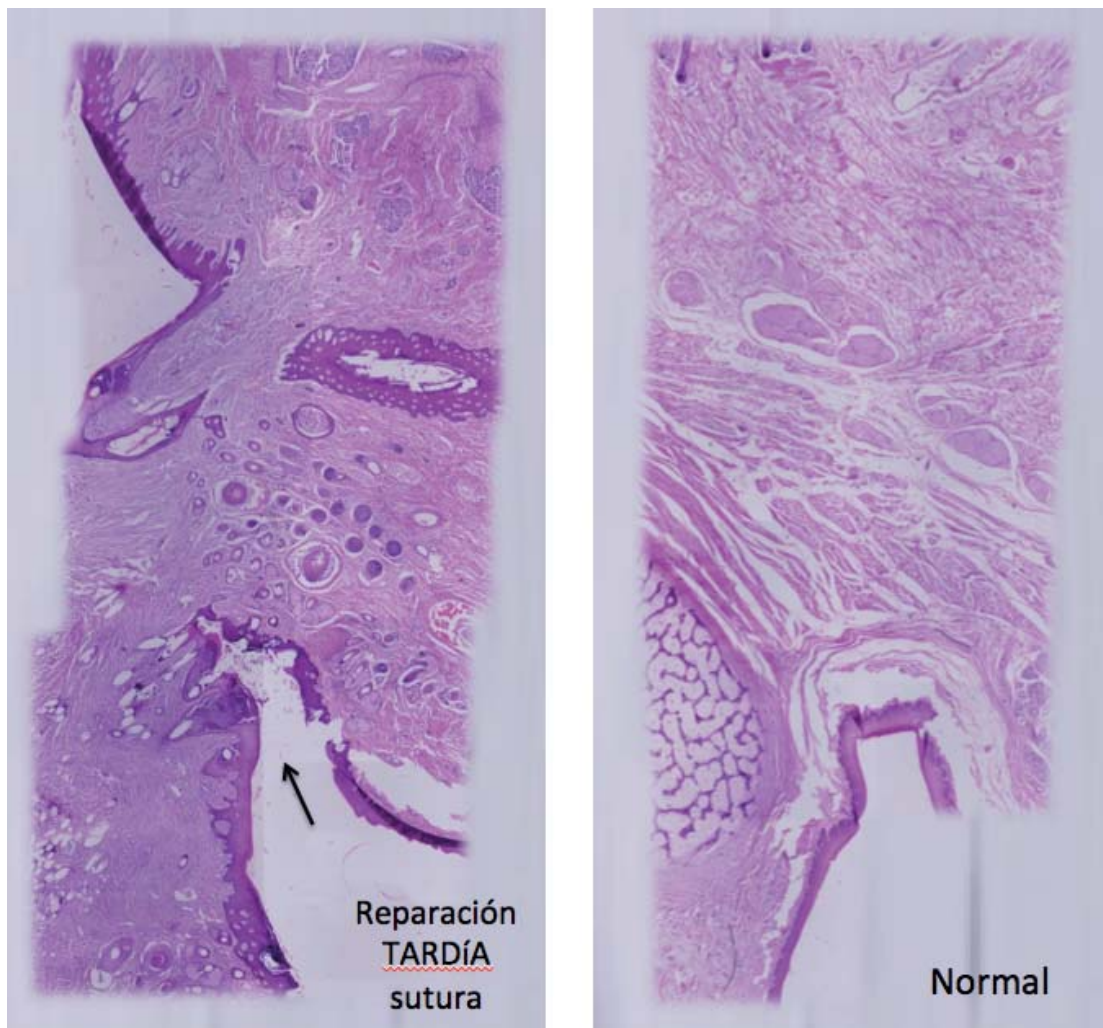


Fig. 203. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDIA en la gestación con sutura. Comparación con el lado sano contralateral (Hematoxilina-Eosina 40 x).

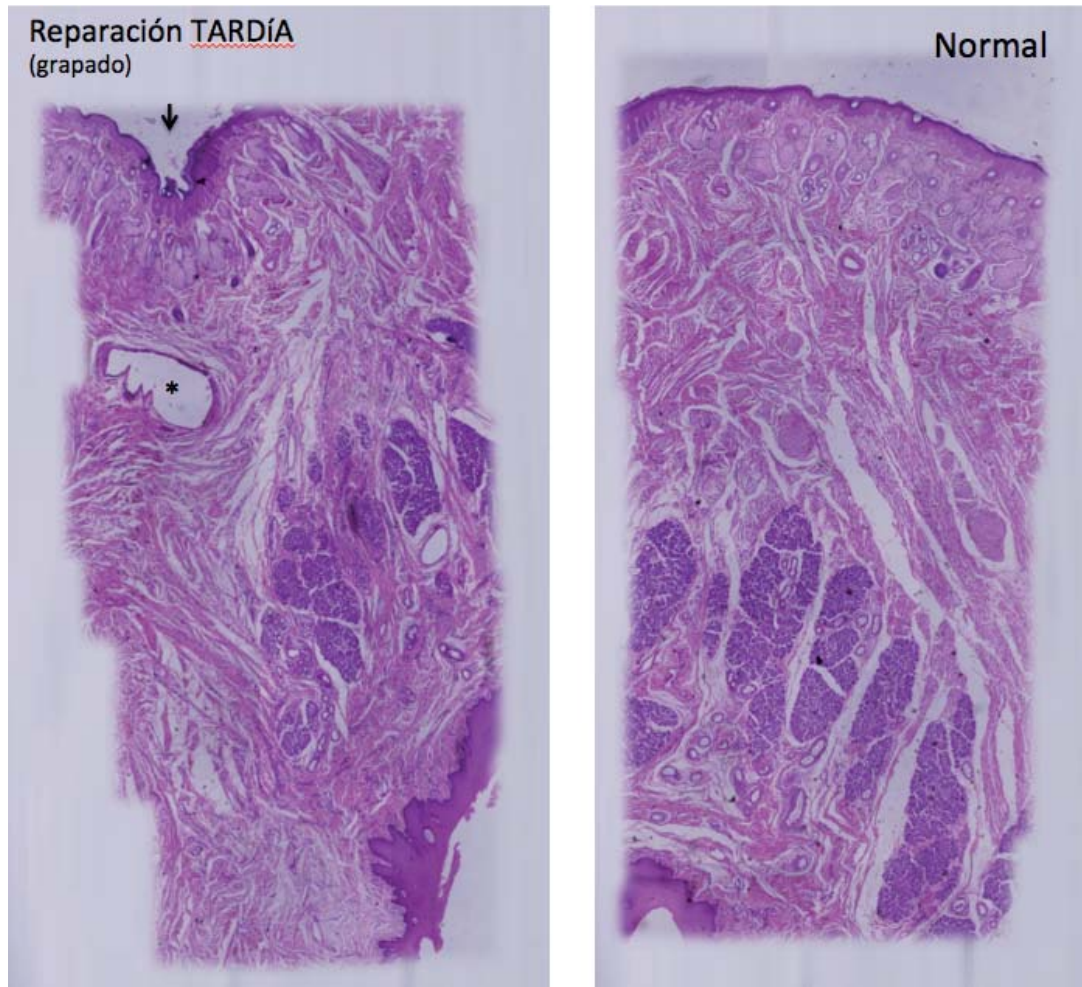


Fig. 204. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDIA en la gestación con grapado. Comparación con el lado sano contralateral (Hematoxilina-Eosina 40 x).

## TINCIÓN TRICRÓMICO DE MASSON

Las mismas secciones de labio y paladar de cada grupo se tiñeron con tinción de **tricrómico de Masson**. Las muestras se observaron en un microscopio de luz visible (OLYMPUS) y se tomaron fotos de las diferentes zonas de interés a 40 aumentos.

La tinción tricrómica de Masson, al igual que otras tinciones tricrómicas, es una técnica de coloración especial que permite visualizar claramente las fibras de colágeno tipo I, que forman fibras gruesas o haces, diseñado para dar resistencia a los tejidos. Tiñe de color azul las fibras colágenas, de rojo la queratina, y de morado los núcleos.

Esta tinción permite observar la estructura y distribución normal de la epidermis queratinizada y la dermis con todos sus anelos cutáneos, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas, en las muestras de labios de corderos recién nacidos normales (Fig. 205). También se muestra una distribución ordenada y simétrica, comparando con el contralateral, de las fibras musculares y sobretodo del colágeno que compone el tejido conectivo. En la parte más interna, se observan las glándulas salivares y el músculo orbicular perfectamente formados.

No sucede así, al analizar las secciones coronales en labios de corderos recién nacidos con FLP unilateral inducida quirúrgicamente (Fig. 206). Las fibras musculares y las glándulas se muestran interrumpidas por la hendidura o solución de continuidad, con re-epitelización de los recubrimientos de los bordes. Esta zona muestra una dermis y mucosa ligeramente más delgada, pero con todos los elementos que les corresponde.

En las secciones en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma tardía en la gestación con grapado o con sutura (Fig. 207), se confirma el depósito de colágeno en los puentes de unión en forma de bandas transversales o de forma desorganizada, que sustituyen a las fibras musculares. En esta zona, tampoco aparecen los anejos cutáneos normales ni las glándulas salivares habituales.

La tinción tricrómica de Masson mostró deposición de colágeno un poco más normal así como la arquitectura epitelial en cada lugar de la hendidura de reparación temprana en la gestación (Fig. 208). La evidencia de la hendidura es una relativa escasez de los folículos del pelo a lo largo del margen de hendidura en comparación con el labio normal y el reemplazo de fibras colágenas en lugar de musculares en la zona de fusión. Esta tinción tricrómica mostró evidencia de deposición de colágeno no organizado a lo largo del margen de hendidura de cada muestra.

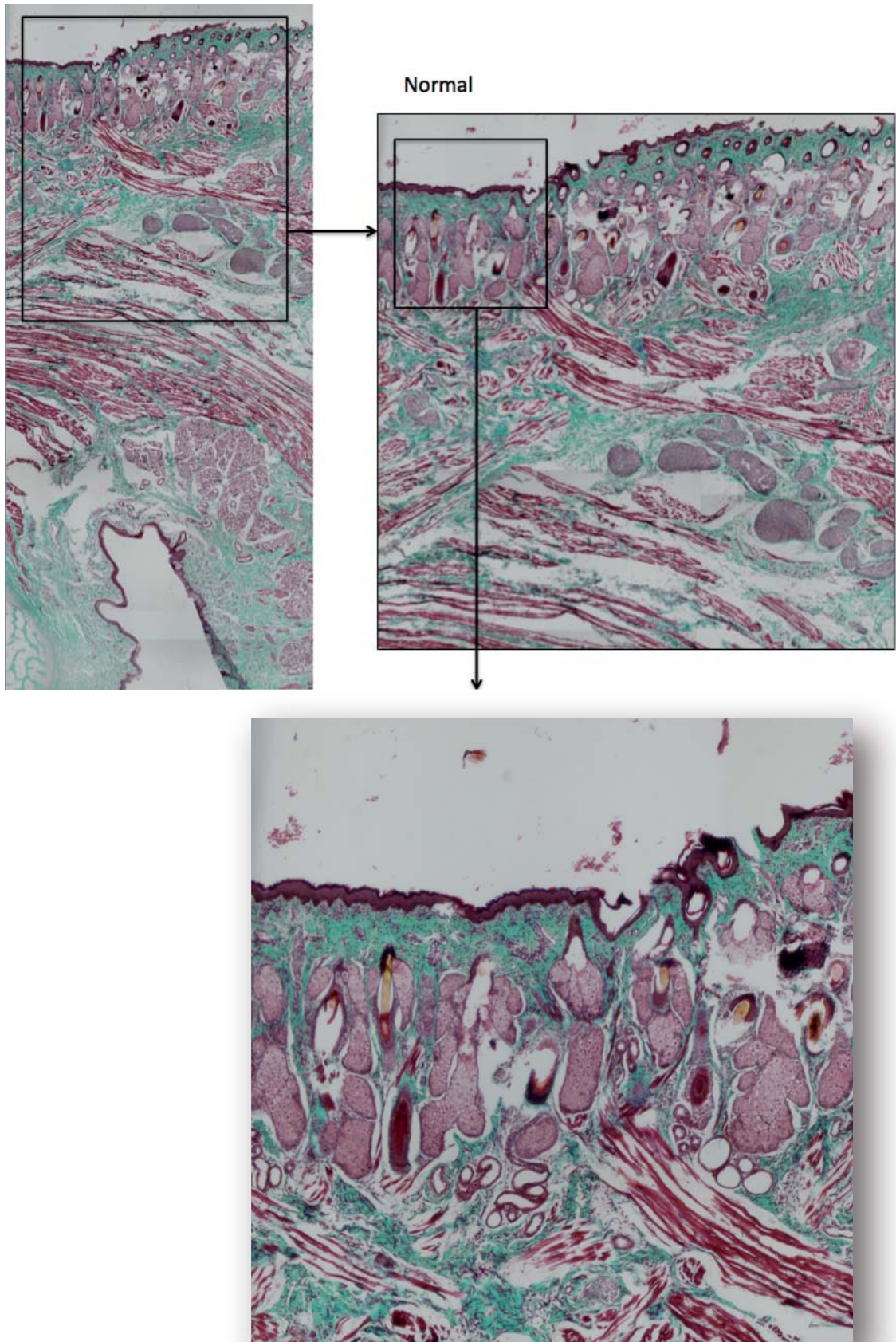


Fig. 205. Sección coronal en labios de corderos recién nacidos normales (Tricrómico Masson 40 X).

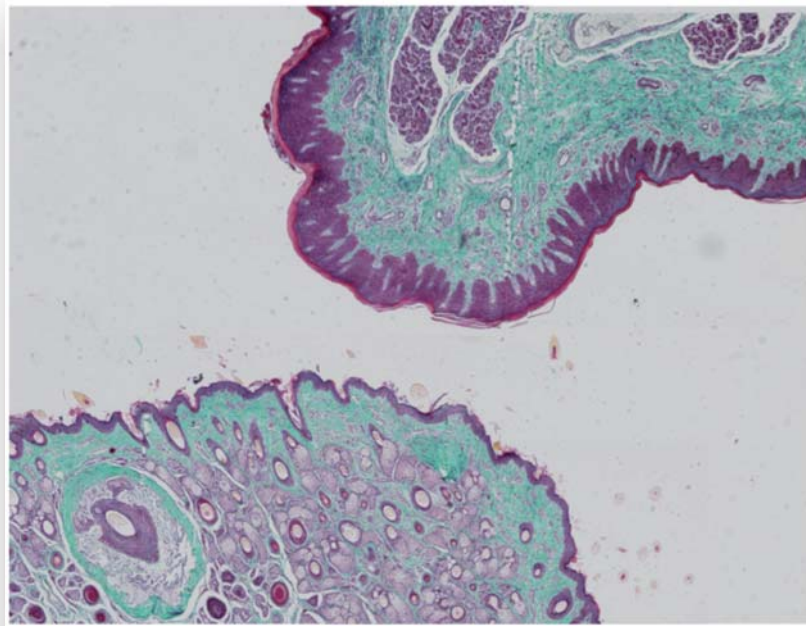
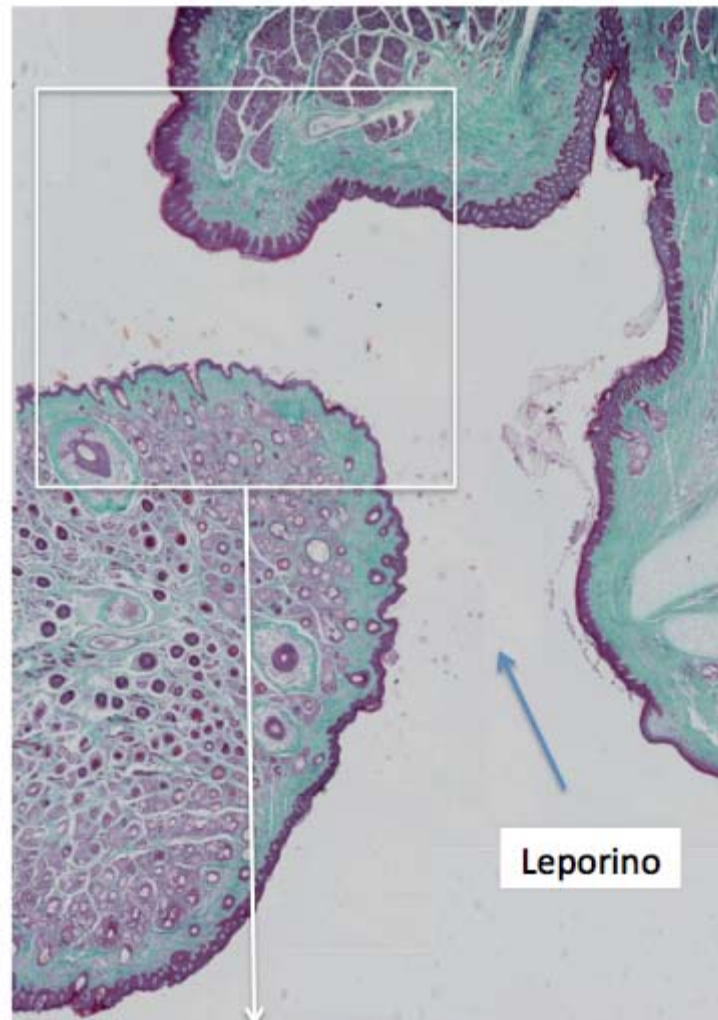


Fig. 206. Sección coronal en labios de corderos recién nacidos con FLP unilateral inducida quirúrgicamente (Tricómico Masson 40 X).



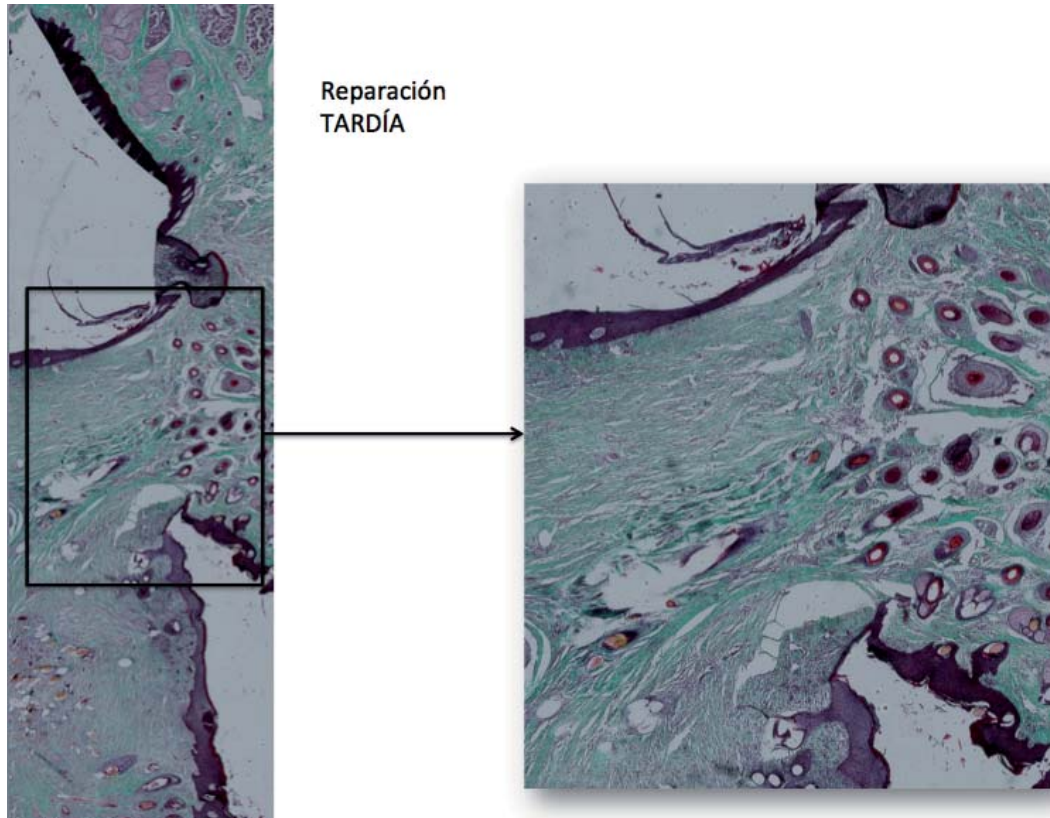
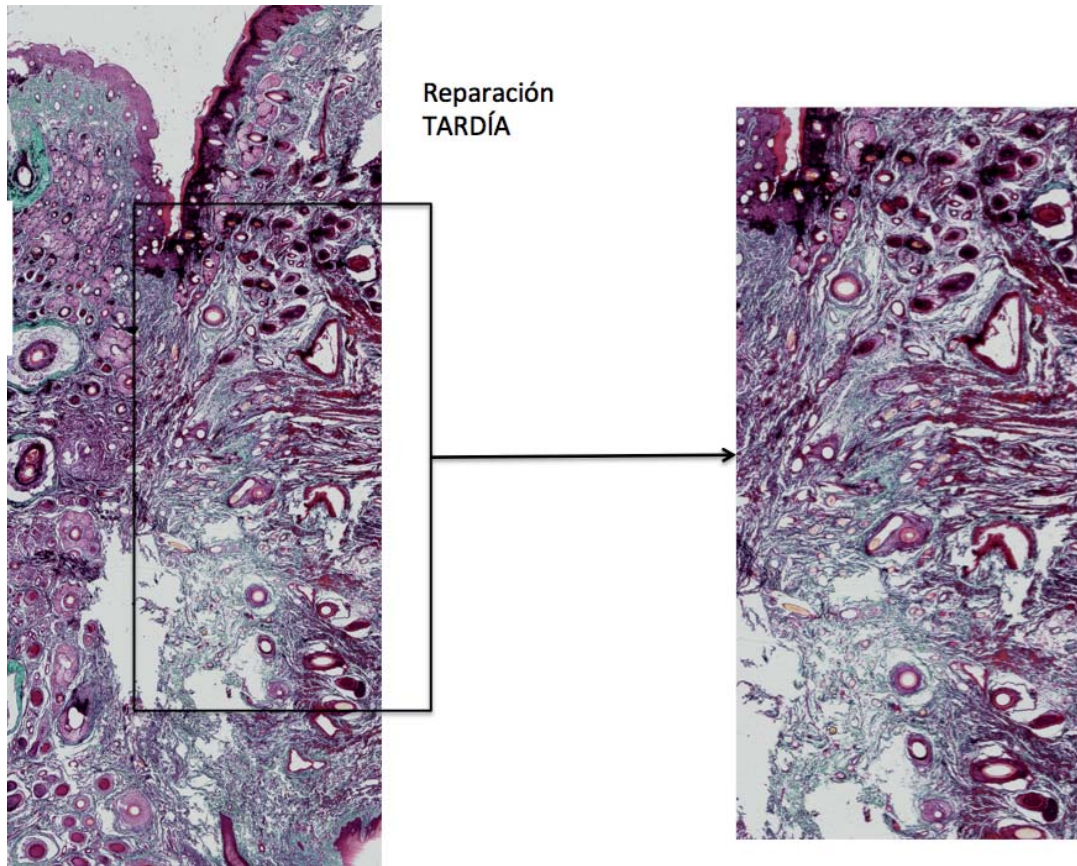


Fig. 207. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDÍA en la gestación con sutura. (Tricrómico Masson 40 X).

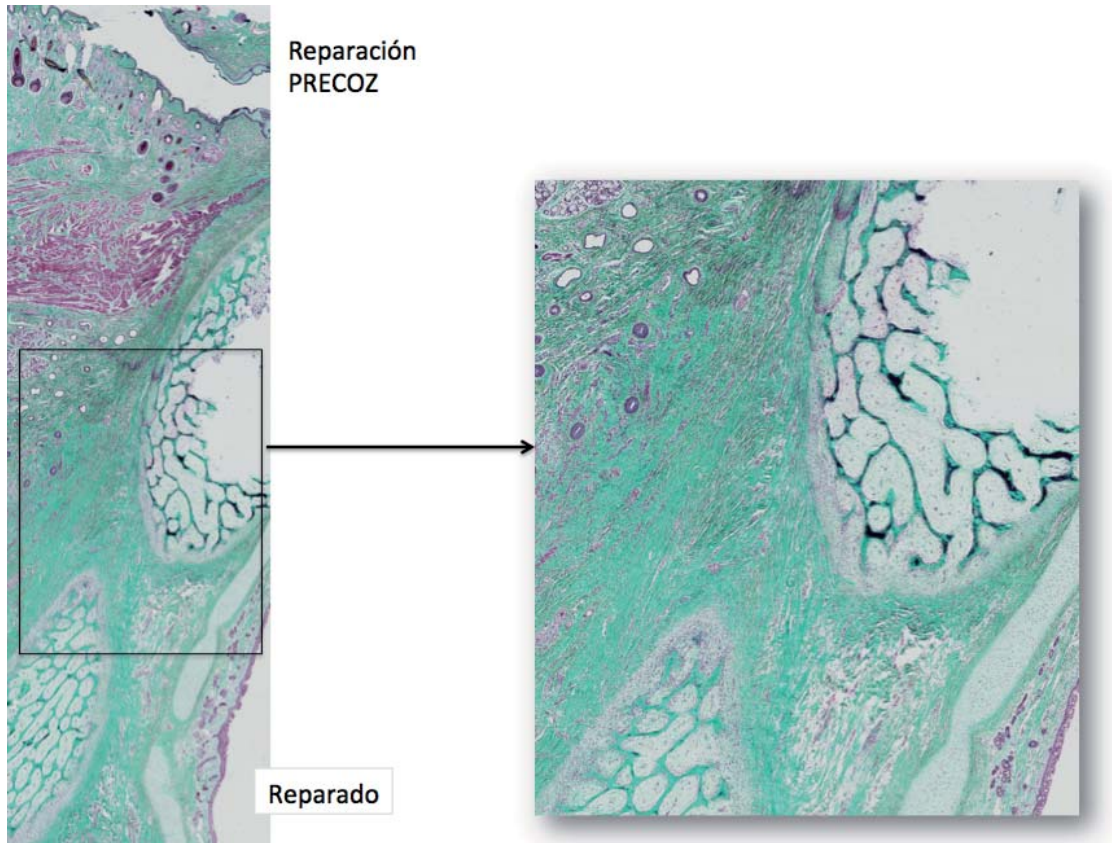
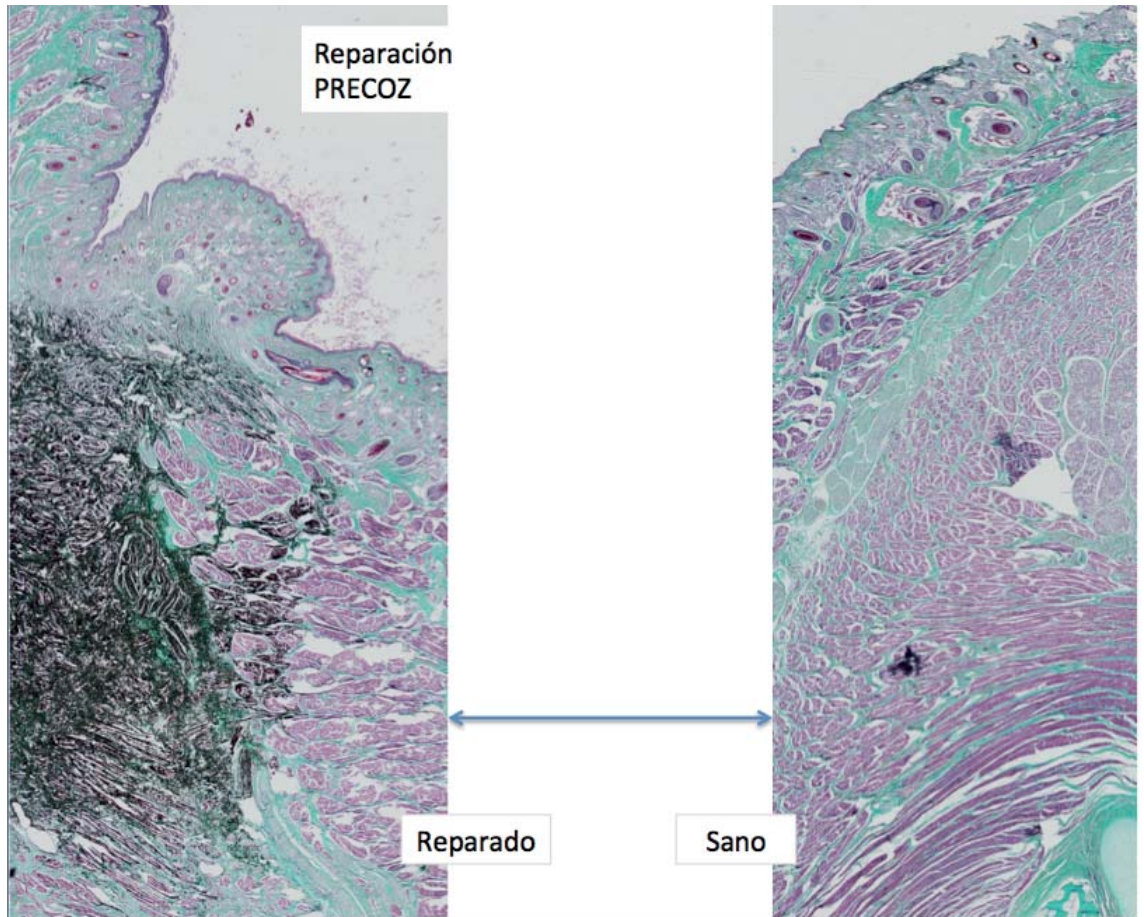


Fig. 208. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma PRECOZ en la gestación con sutura. (Tricrómico Masson 40 X).

## INMUNOFLUORESCENCIA

Las secciones labio-palatinas se analizaron con un anticuerpo primario específicamente dirigido contra el **colágeno de tipo 1** (ab292, Abcam, Madrid, España). Las muestras fueron observadas y fotografiadas en el microscopio de fluorescencia (Olympus, BX-61) a 40 aumentos. En la iluminación del microscopio de fluorescencia, la luz blanca emitida por la fuente de luz es filtrada. El espejo dicróico refleja la luz de cierta longitud de onda que excita al fluorocromo (fluoresceína) y deja pasar la luz verde emitida (Fig.209).

En el análisis de las secciones coronales en labios de corderos recién nacidos normales (Fig. 210), se evidencia una distribución homogénea de la señal de fluorescencia en verde en todo el tejido conectivo. Se puede ver la disposición de colágeno compactando y dando soporte a estructuras como los haces musculares y las glándulas salivares. También se ve marcado como soporte de la dermis y la mucosa oral interna. En los cortes con labio leporino (Fig. 211), la fluorescencia del colágeno I marca predominantemente los epitelios de recubrimiento de los bordes del defecto. También rodea estructuras tubulares y glandulares.

En los labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma tardía en la gestación tras su comparación con el lado sano contralateral y con los normales, vemos que el colágeno inunda la zona de fusión de los bordes del defecto para rellenar el tejido conectivo de forma desorganizada (Fig. 212) o en haces transversales, dependiendo de los cortes y del espesor del puente de unión.

En los labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma precoz en la gestación (Fig. 213), el colágeno se ve en la fluorescencia mejor dispuesto, más ordenado, rellenando el tejido de fusión entre los extremos del defecto. También rodeando y dando soporte a la dermis y estructuras glandulares, que se hallan en menor número.

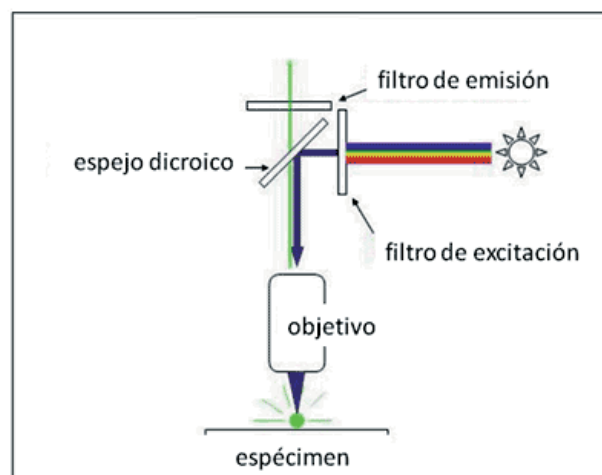


Fig.209. Esquema básico de la iluminación en el microscopio de fluorescencia (wikipedia.org)

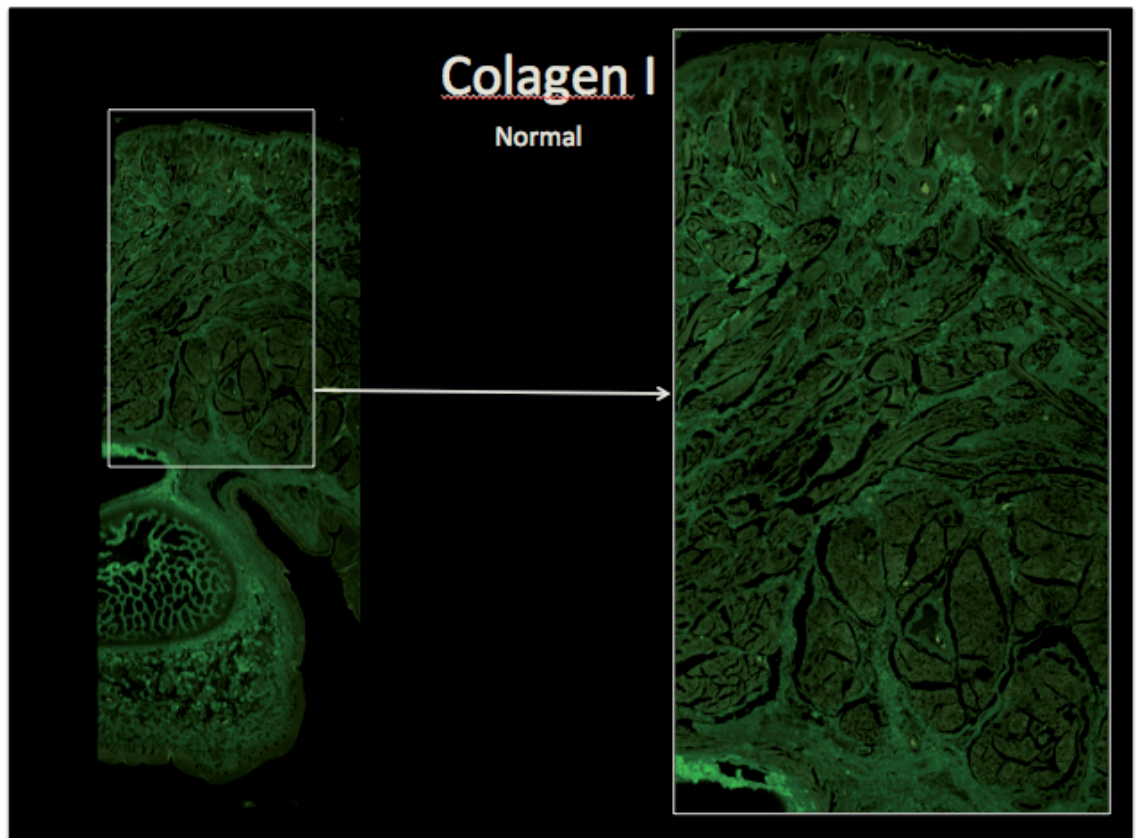


Fig. 210. Sección coronal en labios de corderos recién nacidos normales (Colageno I, 40 X).

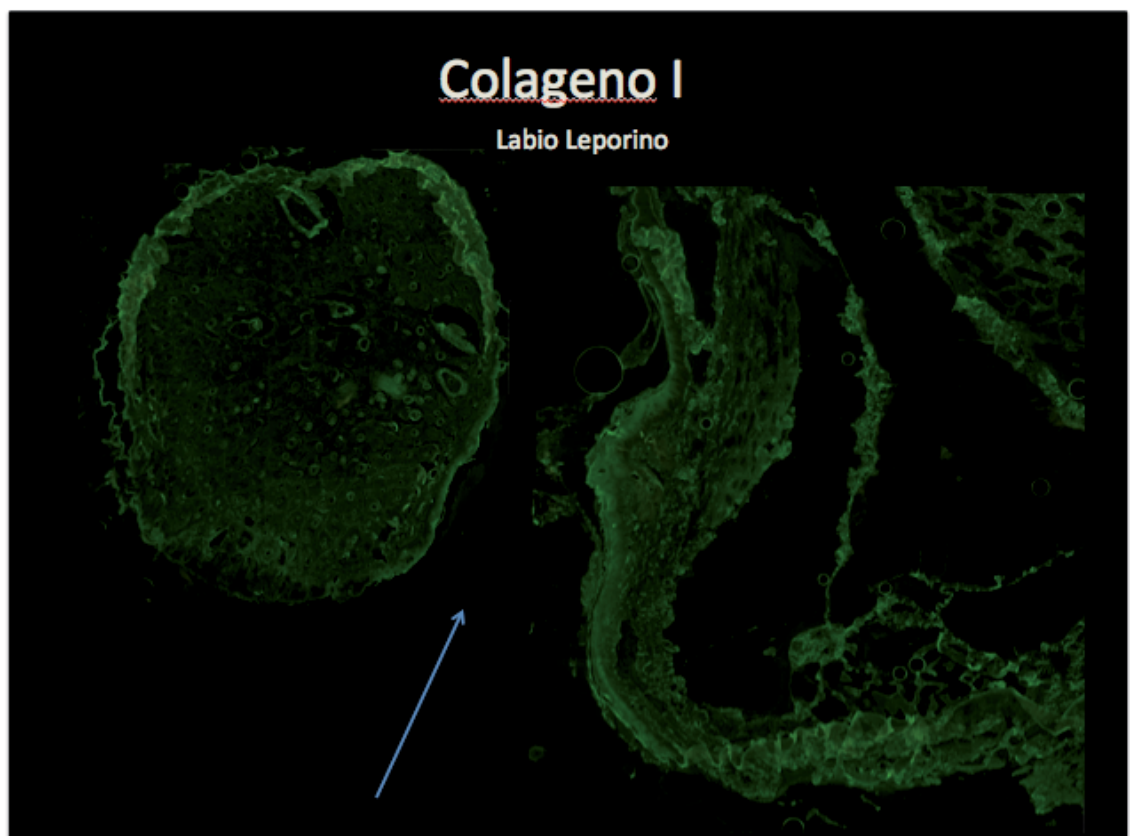


Fig. 211. Sección coronal en labios de corderos recién nacidos con FLP (Colageno I, 40 X).

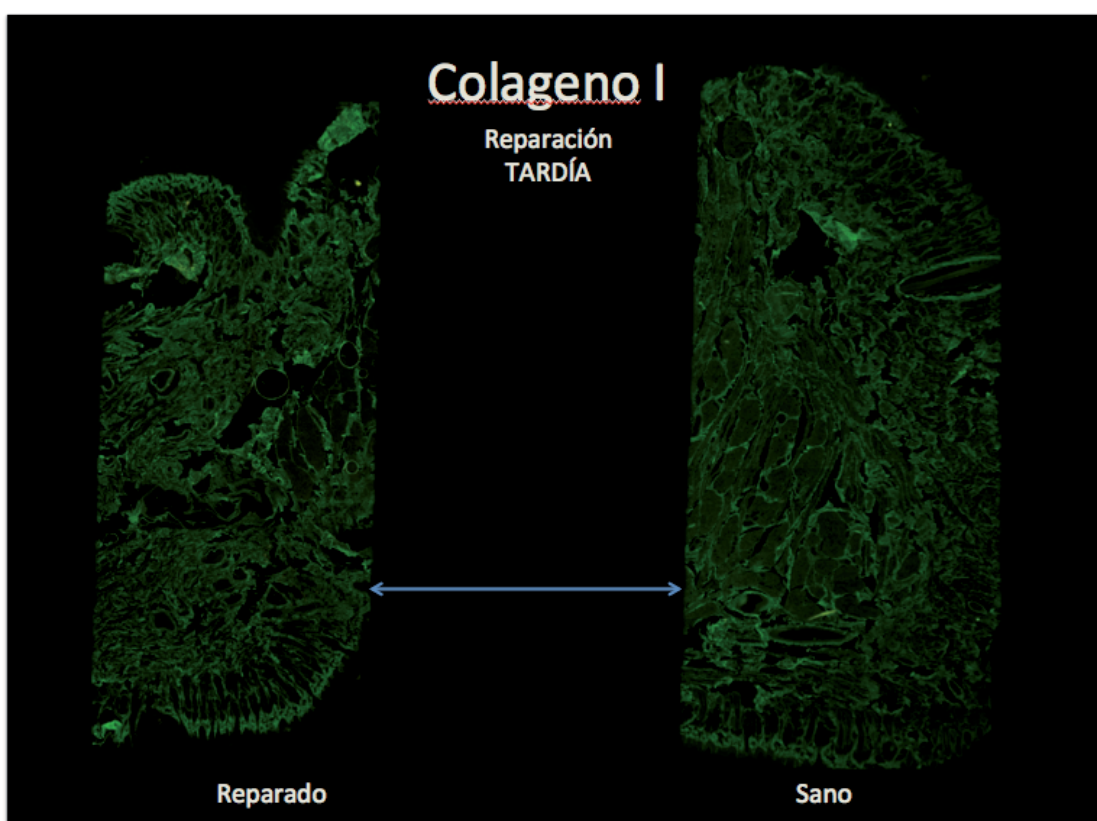
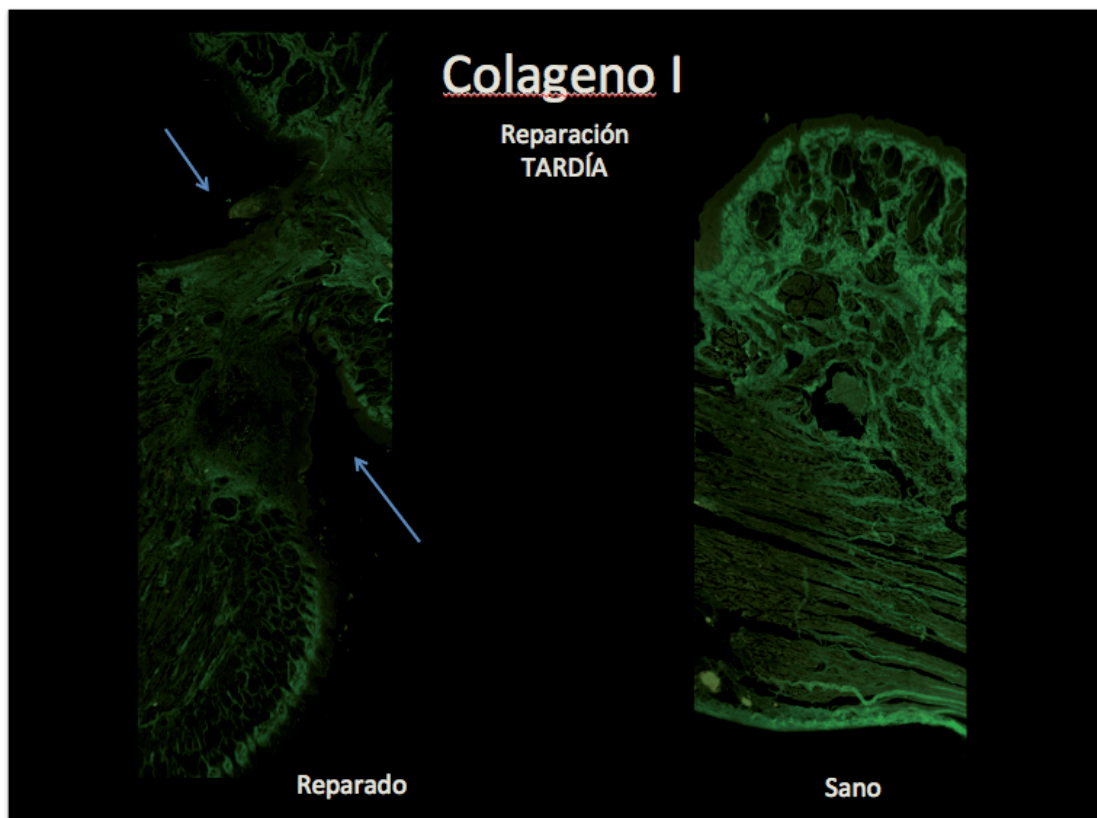


Fig. 212. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDIA en la gestación con sutura. Comparación con el lado sano contralateral (Colageno I, 40 X).

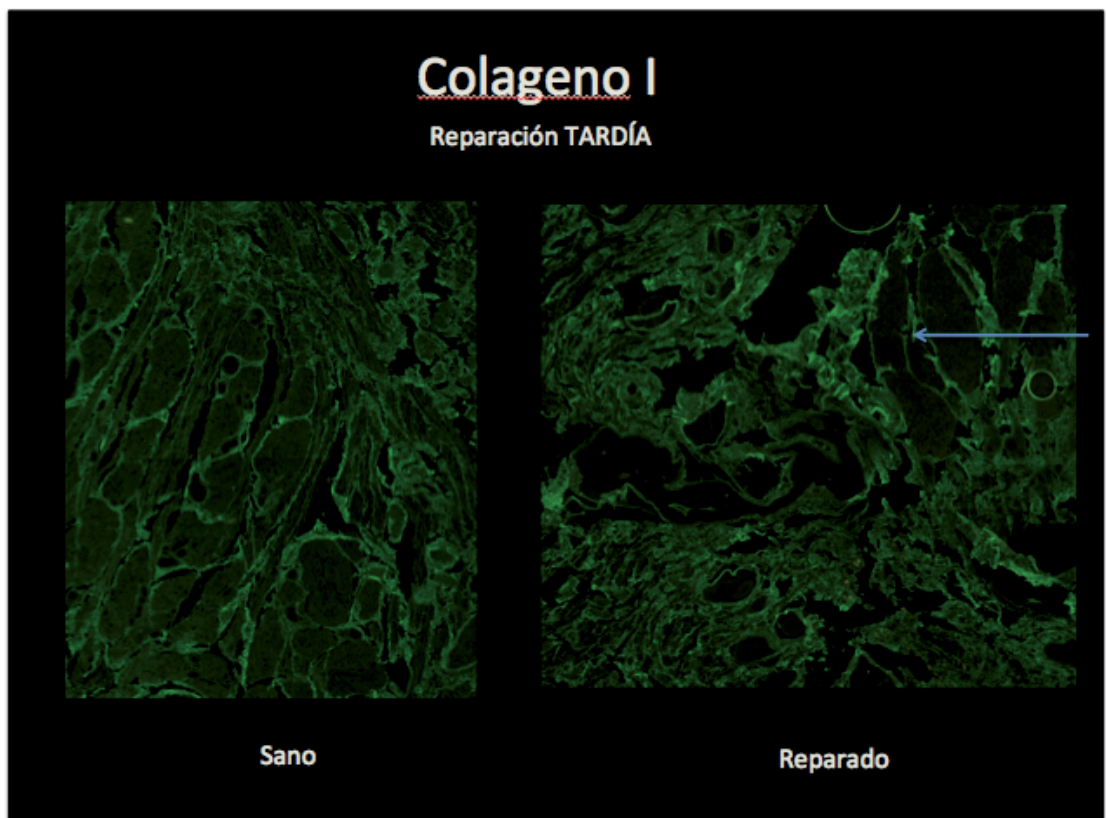
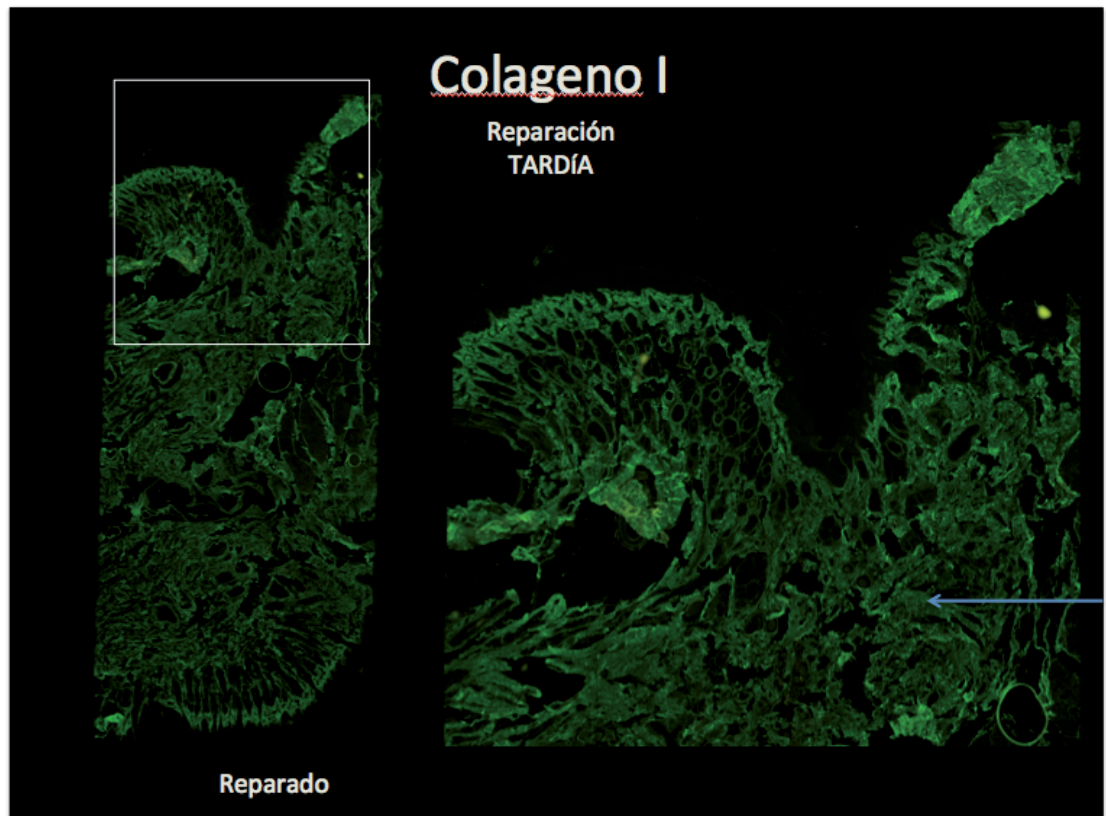


Fig. 213. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDÍA en la gestación con sutura. Comparación con el lado sano contralateral (Colageno I, 40 X).

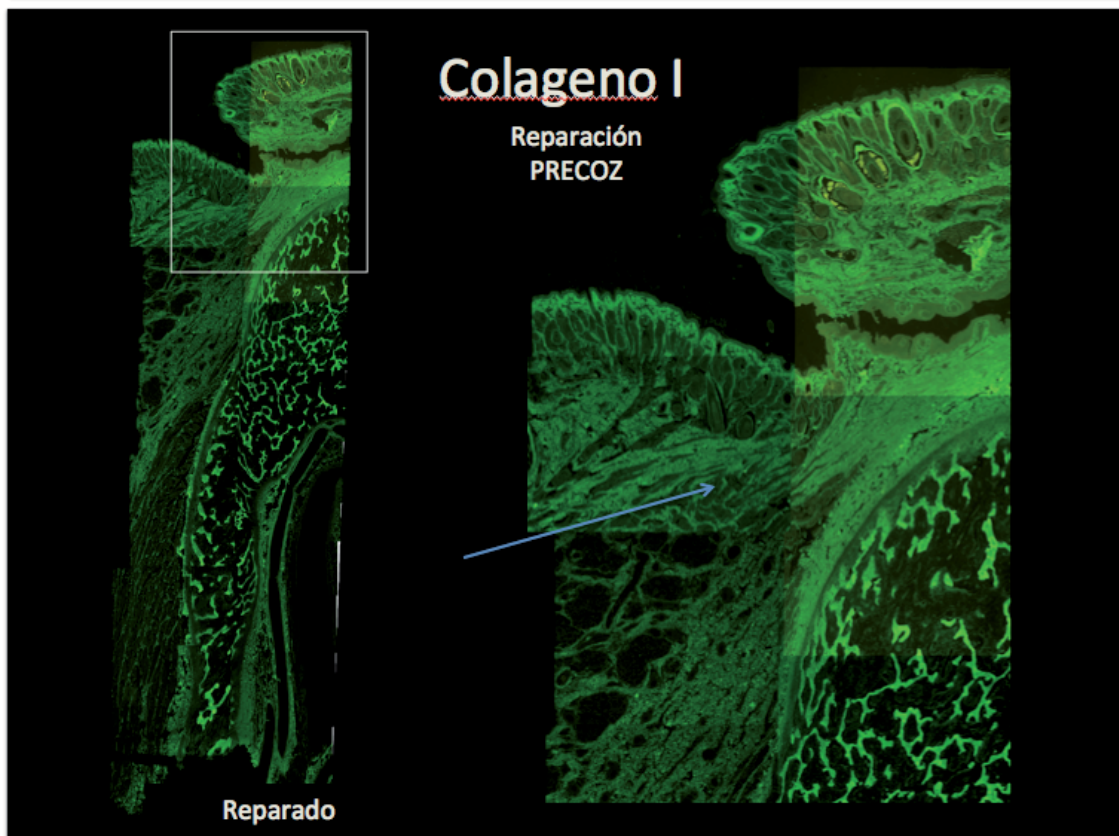
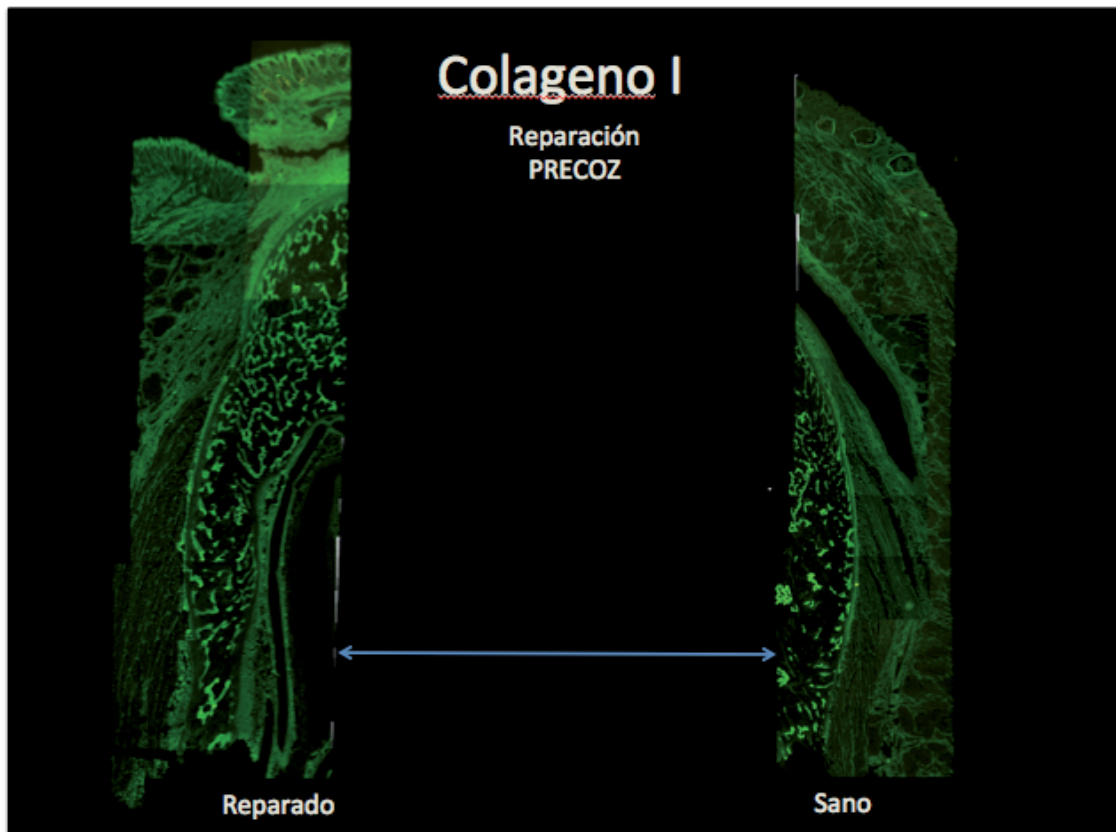


Fig. 214. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma PRECOZ en la gestación con sutura. (Colageno I, 40 X).

### INMUNOHISTOQUÍMICA DE ACTINA MUSCULAR TOTAL (AMT)

Las secciones labio-paladatinas se analizaron con un anticuerpo primario utilizado específicamente dirigido contra la **actina del músculo esquelético** (PA1-37019, Pierce antibodies, Madrid, España). Las muestras fueron observadas en un microscopio de luz visible (OLYMPUS) y se tomaron fotos de las diferentes zonas de interés a 40 aumentos.

Podemos observar con exquisita claridad la disposición de las fibras musculares (en color marrón) de todo el espesor del orbicular del labio del cordero recién nacido normal (Fig. 215), así como de las fibras que se hayan justo bajo la dermis (Fig, 216) y sobre las glándulas salivares. En los bordes del defecto en corderos con FLP inducida (Fig.217) no se aprecian fibras musculares en continuas, pues éstas están interrumpidas por el defecto.

En los labios reparados in utero de forma tardía, el tejido de unión, que como vimos está formado básicamente por fibras de colágeno y tejido conjuntivo, muestra una falta de continuidad de las fibras musculares y un tejido deficitario en músculo esquelético (Fig. 218). Sucede lo mismo en las reparaciones prenatales precoces, aunque la musculatura más superficial puede verse más conservada a nivel de la unión tisular en algunos casos (Fig. 219).

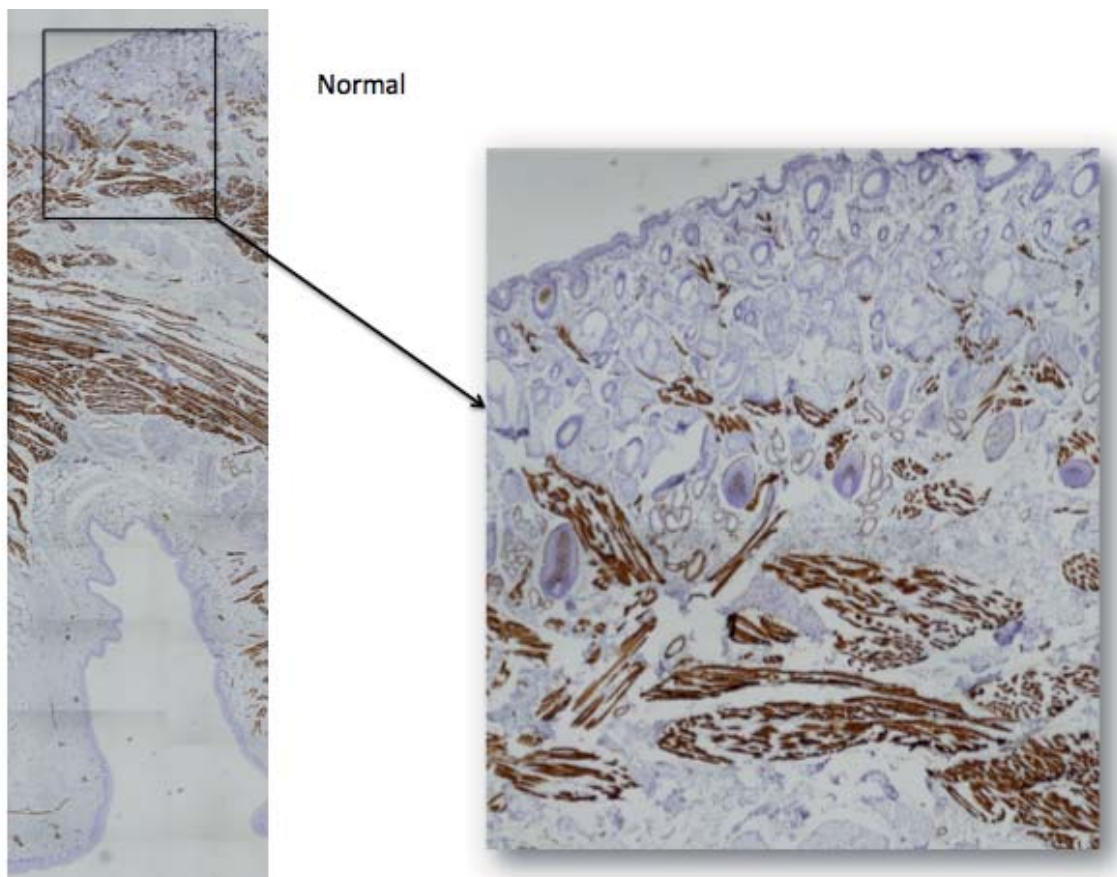


Fig. 215. Sección coronal en labio de cordero recién nacido normal (Actina Muscular-ATM, 40 X).



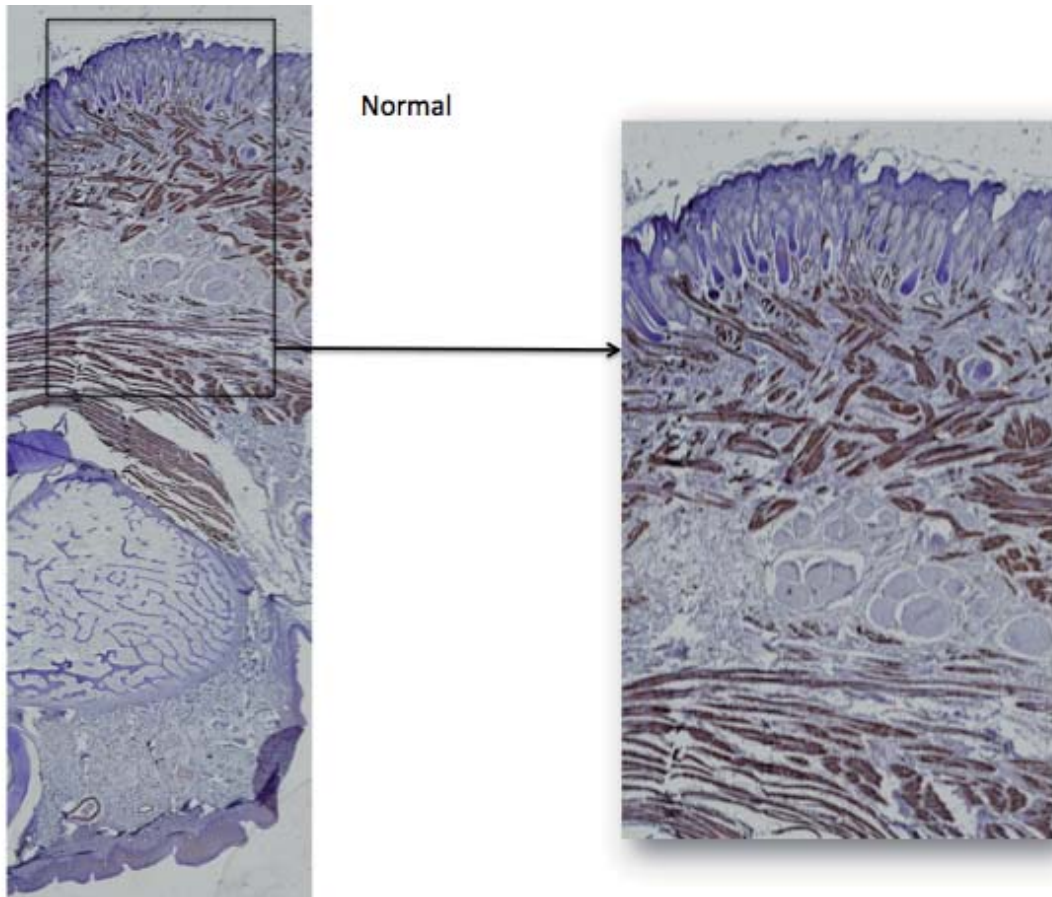


Fig. 216. Sección coronal en labio de cordero recién nacido normal con detalle (Actina Muscular-ATM, 40 X).

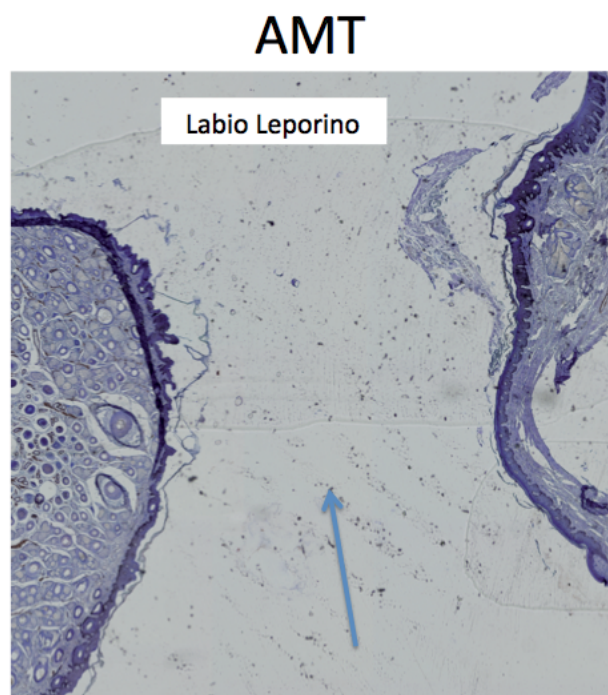


Fig. 217. Sección coronal en labio de cordero recién nacido con FLP (Actina Muscular-ATM, 40 X).

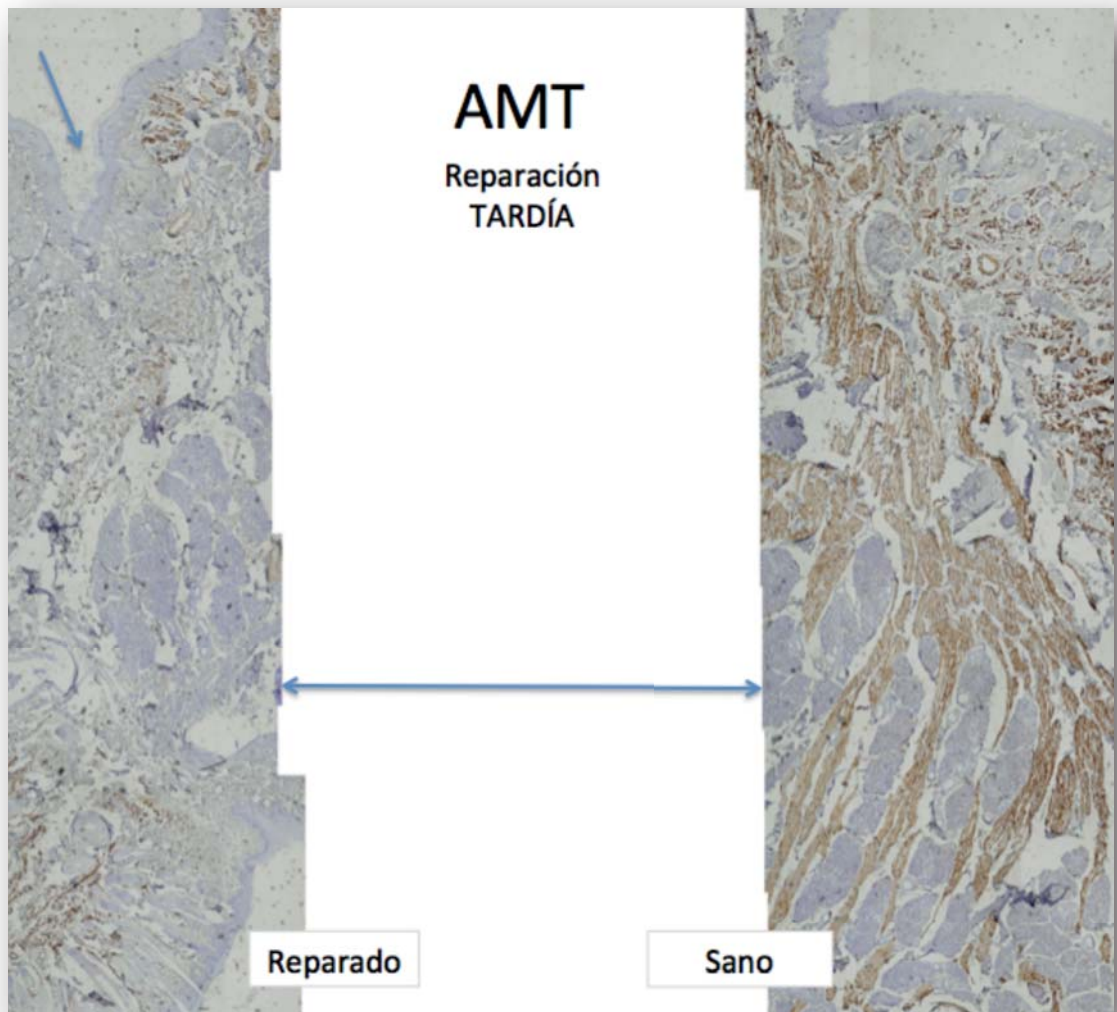


Fig. 218. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDIA en la gestación con sutura. Comparación con el lado sano contralateral (Actina Muscular-ATM, 40 X).

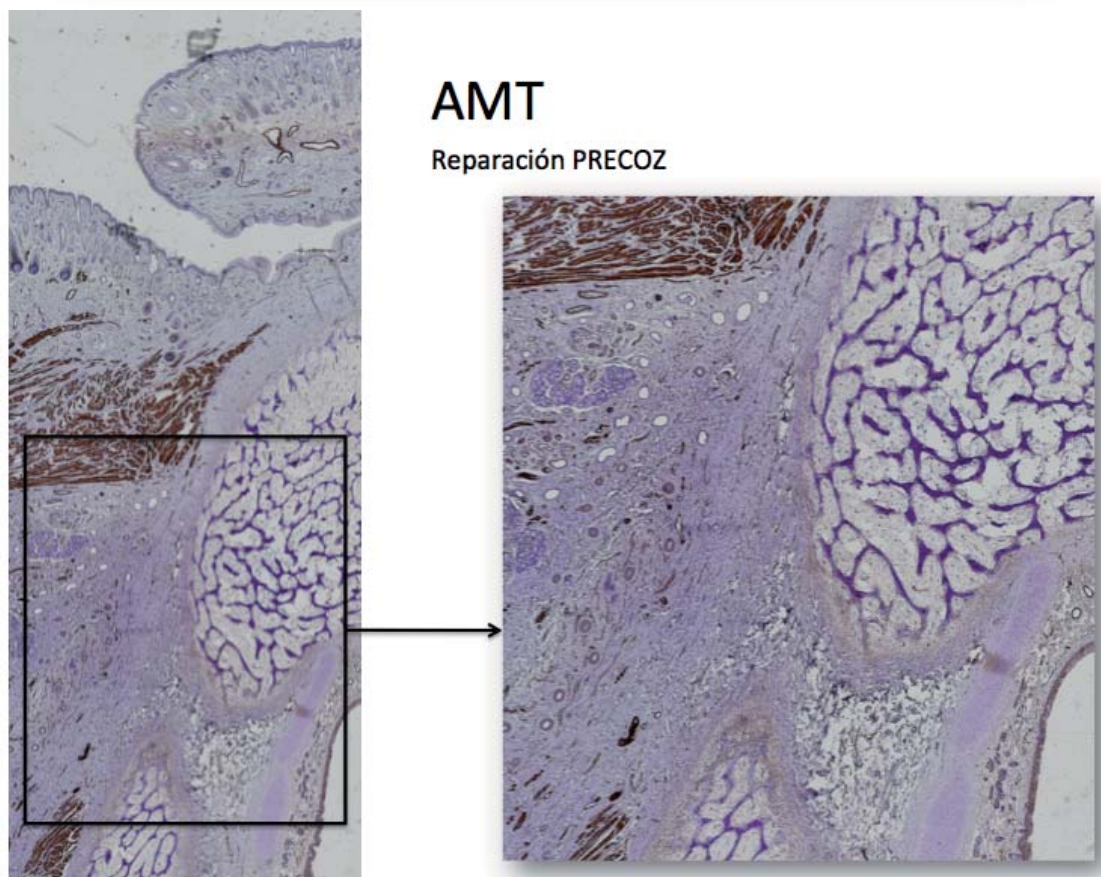
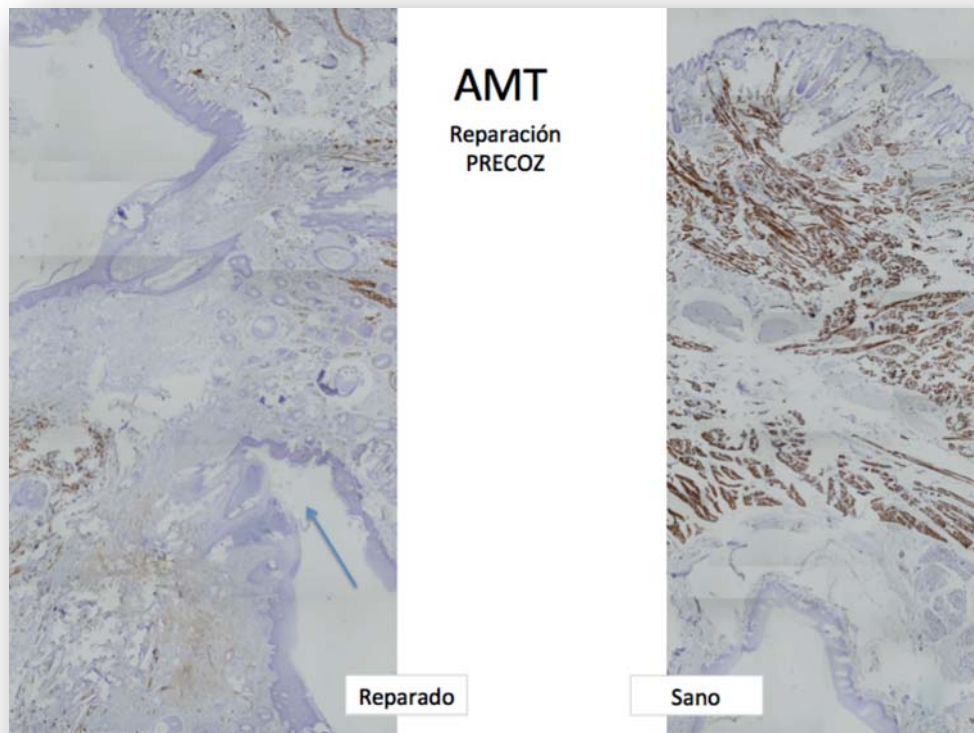


Fig. 219. Sección coronal en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma TARDIA en la gestación con sutura. Comparación con el lado sano contralateral (Actina Muscular-ATM, 40 X).



# DISCUSSION

---

La propiedad del feto para regenerar o reparar las heridas del labio y paladar sin formación de cicatrices es un fuerte incentivo para que los cirujanos exploremos las posibilidades de intervención intrauterina. Además, con los avances técnicos, la detección de las diferentes malformaciones fetales, y en ellas incluimos las fisuras labiopalatinas, se ha mejorado extremadamente gracias al diagnóstico por la imagen, basado en la ecografía prenatal convencional de alta resolución, así como tridimensional o por resonancia magnética fetal. Las FLP pueden ser detectadas muy precozmente en la gestación. El labio leporino puede ser descubierto o excluido por ecografía transvaginal entre las 13 y las 16 semanas de gestación. La fisura palatina no puede ser siempre detectada tan fácilmente, y la RM permitirá la evaluación detallada prenatal del paladar primario y secundario. Por otra parte, la cirugía fetal es un campo en expansión, y cada vez más malformaciones congénitas pueden beneficiarse de una intervención intrauterina, ya sea por cirugía fetal abierta o por técnica menos invasivas como la fetoscopia.

A pesar de que se está consiguiendo una mayor comprensión de los mecanismos fetales de reparación sin cicatrices, el desarrollo de una terapia efectiva para evitar la cicatriz en la corrección del labio leporino postnatal probablemente está todavía lejos.

Por otro lado, la reparación prenatal, que aprovecha los mecanismos de reparación regenerativos fetales, puede ser una alternativa más viable en el futuro cercano. Antes de realizar la reparación fetal de labio leporino en el humano, deberíamos llegar a una plena comprensión de la respuesta regenerativa de la herida fetal utilizando modelos animales.

Los **modelos animales** se han desarrollado para estudiar la embriogénesis del labio y el paladar, así como la patogénesis de las FLP. A partir de estos modelos, han sido investigadas muchas anomalías del desarrollo que resultan en FLP, como la secuencia Pierre-Robin. Las deformidades secundarias de las FLP, como las deformidades nasal y mediofacial, también se han estudiado profundamente. El conocimiento obtenido de estos estudios resulta beneficioso para el futuro cirujano de FLP fetal.

Muchos modelos se han desarrollado para estudiar la reparación de la FLP fetal, incluyendo el ratón, rata, conejo, conejillo de indias, cerdos, zarigüeya (oposum), cordero y primate (Longaker et al., 1990; Adzick et al, 1991; Longaker et al., 1992). Aunque cada modelo animal tiene sus ventajas y desventajas, distinguimos entre modelos de animales pequeños y grandes. En general, los animales pequeños, como la rata, el ratón y el conejo tienen gestaciones cortas y son susceptibles de manipulación fetal sólo al final de la gestación. El período postoperatorio intrauterino es corto. Además, la ventana para procedimientos quirúrgicos fetales es breve y está cerca de la edad gestacional tardía, cuando las heridas se curan con una cicatriz tipo adulto. Los procedimientos quirúrgicos en estos modelos animales pequeños puede ser técnicamente muy difíciles. Como parte positiva, los modelos en animales pequeños son relativamente baratos, ya que son fáciles de cuidar y tienen períodos gestacionales cortos. Además, los modelos murinos ofrecen la ventaja de un genoma bien caracterizado y que son susceptibles de investigación molecular y de la creación de knockouts o animales transgénicos.

Por otro lado, los animales más grandes, como la oveja y el primate tienen una gestación larga (oveja 145 días/ cabra 150 días/ Rhesus 165 días/ babuino 185 días/ chimpancé 230 días) y un largo período postoperatorio intrauterino, en el caso de efectuar una cirugía prenatal. Este tiempo es crucial para estudiar el desarrollo craneofacial en el contexto de la reparación fetal del labio. Cuando la reparación del labio del feto se realiza a finales de gestación, cuando ya se produce la formación de cicatrices, podemos esperar poco beneficio respecto a una intervención postnatal. La manipulación quirúrgica fetal en animales grandes es técnicamente más sencilla.

En cuanto a los **pequeños animales**, el ratón A/J ha sido utilizado como modelo para la investigación del labio leporino fetal y está muy bien establecido. Esta cepa endogámica A/J se utiliza ampliamente en la investigación del cáncer y la inmunología. Es altamente susceptible a tener fisura palatina congénita inducida por esteroides. Su descendencia va a padecer, de forma natural, una FLP de forma espontánea o intrínseca del 7% al 12%, la cual puede aumentar a casi el 100% con la administración prenatal de fenitoína. La reparación intrauterina de labio leporino en ratones A/J se realizó hace bastantes años (Hallock, 1985) y se descubrió que no presentaban cicatriz importante

con epitelización de 48 a 72 horas. Más tarde, (Sullivan, 1989) se probó con simplemente aproximar los bordes labiales en estos fetos y tampoco se encontró cicatriz gruesa y herida cicatrizada.

El conejo también se ha desarrollado como modelo fetal de FLP. Debido a su mayor tamaño respecto al ratón, es técnicamente menos difícil. A diferencia del ratón A/J, los conejos fetales no presentan FLP intrínsecamente. Los primeros investigadores (Kaban et al., 1993) hicieron una excisión de 1 mm. en el labio del feto de conejo con fístula oro-nasal que se repararon en ese momento, una semana antes de nacer (Longaker et al., 1990). Los fetos reparados tenían una rápida cicatrización y epitelización, sin formación de cicatriz ni infiltrado inflamatorio. Sin embargo, lo que sí presentaban era una pequeña depresión lineal en el lugar de la reparación. Los fetos sin reparar mostraban las FLP abiertas con los bordes epitelializados. La magnitud de la deformidad nasal secundaria parecía ser menor también en el grupo reparado.

En el modelo de conejo, también se han estudiado los efectos a largo plazo de la reparación fetal del labio leporino sobre el crecimiento maxilar mediante análisis cefalométrico (Kaban et al., 1993). No aparecen diferencias entre el control, sin reparar, y los animales corregidos. Es decir, no hay restricción aparente de crecimiento del tercio medio facial en estos animales. Desafortunadamente, no hay grupo de control con reparación postnatal tras el nacimiento para comparar con los animales reparados prenatalmente, lo que limita la utilidad de estos datos.

Si nos centramos en los **animales de gran tamaño**, tenemos que comentar que una debilidad importante en la mayoría de estos estudios en animales pequeños y también en grandes, es que el modelo de creación y reparación se realiza en el mismo tiempo quirúrgico. Por lo tanto, no hay intervalo de tiempo para permitir el desarrollo craneofacial anormal producido por la hendidura, lo que limita la validez de estos estudios. El modelo ideal sería un animal de gran tamaño que presentara intrínsecamente FLP, o incluso que se formaran por acción de un teratogénico, con lo que proporcionaría el mejor sistema para evaluar la eficacia de la reparación de la FLP fetal. Dado que no existe este modelo ideal, hasta el momento, los modelos de FLP en animales grandes deben ser con defectos creados quirúrgicamente.

En cuanto al **modelo ovino**, consideramos la oveja gestante como un excelente modelo para la investigación del labio leporino fetal, debido a su largo período de gestación, la facilidad de manipulación quirúrgica, la resistencia al trabajo de parto prematuro, y su relevancia clínica potencial, aunque el feto ovino no ofrece labios leporinos en respuesta a teratógenos como la ciclofosfamida, la fenitoína o la radiación (Longaker et al., 1992).

Por lo tanto, las fisuras labio-palatinas, en este modelo, son creadas quirúrgicamente. Esto puede ser ventajoso, porque a diferencia de las FLP intrínsecas o espontáneas, el tamaño de la hendidura y su gravedad puede ser modificada y estandarizada entre los animales según sea necesario. Esta estandarización es esencial cuando se comparan los resultados de la reparación prenatal y postnatal. Sin embargo, existen varios problemas con el modelo. Las hendiduras creadas quirúrgicamente requieren un procedimiento quirúrgico adicional y son propensos a la auto-reparación del tejido si no se extirpa una parte del tejido (excisional) y sólo se hace incisional. Al igual que con otros modelos, una excisión de los tejidos del labio en la fisura creada quirúrgicamente, podría no reproducir exactamente las deformidades y anomalías vistas en pacientes humanos fisurados.

Se ha desarrollado un modelo de reparación intrauterina tardía en las fisuras creadas quirúrgicamente utilizando ovejas (Hedrick et al., 1996). En este trabajo, al igual que en el nuestro, se realizaron dos operaciones: una para crear la hendidura y una segunda para repararla. Realizaron dos modalidades de defectos de labio leporino, que se hicieron a principios del segundo trimestre ovino (60 días de gestación, gestación a término = 140 días) mediante una histerotomía que expone sólo la cabeza fetal.

En un grupo, el defecto se hizo englobando labio y alveolo creando una fístula oro-nasal mediante una incisión en el labio y en el tejido del paladar (heridas incisionales). En el otro grupo, se procedió de igual manera, pero resecaando una porción de 2 mm de labio (heridas por excisión).

Dos semanas más tarde, a los 75 días de gestación, el defecto fue reparado en una segunda intervención fetal. Los bordes de la herida del labio se refrescaron y se repararon en dos capas, en tres de los cuatro corderos que sobrevivieron en cada grupo. Un cordero se dejó en cada grupo sin reparar. Los fetos se recogieron y estudiaron macroscópicamente e histológicamente en el inicio del tercer trimestre (a los 104 días de gestación). Curiosamente, tanto las fisuras reparadas como las no reparadas (incisionales) se habían corregido sin cicatriz, con la restauración del patrón reticular de colágeno nativo. En contraste, en el grupo excisional, las no reparadas se asemejaban, al nacer, a los pacientes humanos afectados. La FLP excisional reparada también se corrigió sin cicatriz de colágeno (fibrosis), pero no había ninguna regeneración de anejos de la piel o de la musculatura del labio. Apareció una deformidad nasal secundaria en el cordero no reparado con FLP (excisional), que se caracterizó por la caída alar, ensanchamiento de las fosas nasales y la desviación punta. Sin embargo, en los corderos con reparación intrauterina del labio, la morfología nasal se corrigió de forma casi completa.

Es por ello que en nuestro trabajo, hemos optado directamente por el modelo excisional, resecaando un segmento de 2 mm. del espesor de labio y alveolo izquierdo, así como prolongar la incisión por la línea media del paladar, que permita la diástasis del mismo y la deformidad del maxilar superior en el cordero que nace con el defecto no reparado. Consideramos que este control no reparado constituye un excelente modelo, al reproducir las deformidades maxilares que hallamos en el humano.

Otros autores (Stelnicki et al., 1999), sobre la base de estos resultados, estudiaron el efecto a largo plazo de esta reparación prenatal. Así, los comparó con la reparación del labio fetal postnatal utilizando el mismo modelo ovino. Se analizaron los animales reparados en la etapa fetal a los 9 meses de vida postnatal para determinar el resultado a largo plazo. En este estudio, las FLP fueron creadas a través de una histerectomía abierta en 16 fetos de corderos a los 65 días de edad gestacional. La mitad de los fetos se sometieron a reparación intrauterina posterior, a los 90 días de edad gestacional. La reparación de los restantes 8 animales se retrasó hasta 1 semana después del parto. A los 9 meses de edad, los animales de ambos grupos se analizaron para analizar los cambios en el contorno del labio y el grado de cicatrización por histología. Dos animales de cada grupo murieron por parto prematuro inducido por el procedimiento fetal (pérdidas del 25 %).

Nosotros tuvimos una **tasa de pérdidas fetales** o abortos muy parecida, concretamente de 3/18 (16%), tras el primer procedimiento de creación del defecto, y de 3/11 (27 %), tras la segunda cirugía. Consideramos que la segunda intervención, aunque menos agresiva que la primera en términos de invasividad fetal, requiere una segunda histerotomía en un momento más tardío de la gestación que provoca mayor irritabilidad uterina e inestabilidad fetal, con la consiguiente pérdida fetal por óbito intrauterino o parto prematuro. Otro autor (Papadopulos et al., 2004) refiere también un 20 % de pérdidas fetales tras la creación del defecto. Aún así, las pérdidas descritas en los distintos trabajos que utilizan el feto ovino como modelo de malformación congénita, suelen acercarse al 40 %, por lo que creemos que nuestra experiencia en el manejo de este tipo de intervenciones fetales en el modelo ovino ha facilitado la reducción de este porcentaje de abortos.

En el estudio anterior (Stelnicki et al., 1999), todos los animales que sobrevivieron con los labios reparados tenían algún grado de anormalidad. Uno de los seis labios reparados in-útero presentó una dehiscencia antes del parto. En los animales con reparaciones de labio fetal y postnatal, la altura del labio vertical en el lado reparado era un promedio de 9 a 12 mm más corto que el labio del cordero normal en ambos grupos. Todo y esto, los animales reparados después del nacimiento tenían más distorsión labial y muescas visibles. Las FLP reparadas en el útero cicatrizaron sin fibrosis cicatricial, mientras que en los animales con reparaciones neonatales había cicatrices a lo largo de toda la altura vertical del labio con una pérdida asociada de los folículos pilosos en la cicatriz. No hubo restricciones de crecimiento maxilar en los animales que se sometieron a reparación intrauterina del labio leporino. En contraste, el grupo de reparación neonatal mostró una clara restricción del crecimiento maxilar.

Nosotros hemos tenido resultados consistentes y similares. Nuestros estudios demuestran que un grapado o una sutura simple en línea recta en el labio leporino fetal, sobretodo en un periodo tardío de la gestación, no da un resultado adecuado a largo plazo, al generar labios cortos por contracción de la herida reparada, aunque son mejores que los del grupo posnatal e histológicamente sin fibrosis. También se ha visto (Stelnicki et al., 1999) que este ligero acortamiento vertical detectado en el nacimiento en el modelo de oveja empeora progresivamente con el tiempo.

Si se realizara en un ser humano, ante este resultado sería necesaria una segunda reparación secundaria del labio en algún momento de la vida del niño, en función del grado de deformidad, posiblemente en el periodo neonatal. Siendo así, se perdería el beneficio de una mejor cicatriz por la reparación in-utero, porque la reparación secundaria obviamente produciría otra cicatriz en el labio. Entonces podemos argumentar que este cierre postnatal sería sin tensión, ya que la reparación intrauterina ha funcionado como una **adhesión labial**.

Sabemos que en pacientes con amplias fisuras unilaterales y bilaterales, la cirugía de la adhesión precoz del labio se convierte en un medio para reducir la hendidura de forma temprana y, así, mejorar el resultado final de la reparación definitiva (Maisels, 1966; Papay et al., 1994). De forma alternativa, en las FLP completas, los paladares primario y secundario se pueden mover hasta alcanzar una alineación satisfactoria mediante unos aparatos contruidos especialmente para el paciente. Un aparato maxilar activo puede mover los segmentos alveolares de la hendidura de una manera predeterminada con fuerzas controladas. Además, existe el modelaje pre-quirúrgico naso-alveolar combinado con cinta adherida a la piel (Grayson et al., 1999; Cutting et al., 2000; Liou et al., 2004) como un nuevo enfoque a los métodos tradicionales de ortopedia prequirúrgica para niños con FLP. Se trata del llamado *nasoalveolar molding* (NAM), que ayuda a minimizar la deformidad ósea (Grayson, 2005; Sury et al., 2012; Licerias et al., 2012).

Esto significa que el cirujano plástico prefiere tener los segmentos maxilares bien alineados en el momento de reparar el labio leporino, hecho que se consigue claramente mediante la intervención prenatal.

La adhesión labial convierte un labio leporino completo amplio en una FLP incompleta, ya sea unilateral o bilateral. Aunque esto precisara añadir un procedimiento quirúrgico extra para la reparación habitual del labio leporino, hace que el cierre definitivo sea más simple y sencillo. Este hecho resulta en la mejora de los resultados de la reparación primaria definitiva con menos necesidad de operaciones secundarias.

Esto se ve más acentuado en las formas bilaterales, en que cuando la protusión de la premaxila es muy marcada, se realiza en un primer tiempo la **técnica adhesiva** (técnica de Verdeja), modificación de la que describió Celesnik, para contener dicha protusión y proceder posteriormente a la reparación labial mediante las técnicas descritas, preferentemente colgajos de Millard para las formas bilaterales.

La naturaleza es sabia, y en ocasiones nos muestra ejemplos naturales de lo que queremos hacer. Es el caso de las llamadas bandas de Simonart.

La **banda de Simonart**, como ya describimos en la introducción, es un puente de unión entre el tejido de ambos extremos labiales de la FLP y que previene la deformidad completa de la fisura, es decir, la minimiza y evita la máxima expresión malformativa. Es un proceso natural espontáneo, que crea una fusión parcial del defecto, como si se auto-operara intrauterinamente, como un intento de la naturaleza de minimizar el problema. Estos casos evidencian menos anomalías en el crecimiento y desarrollo facial, y en el momento preoperatorio ofrecen menor distorsión maxilar y nasal por la influencia restrictiva de la cincha de tejido blando, con mejores relaciones cefalométricas maxilo-mandibulares, por lo que la corrección quirúrgica se muestra mucho más sencilla y con mejores resultados potenciales. Los casos con bandas de Simonart requieren significativamente un menor número de intervenciones quirúrgicas secundarias, sobretodo a nivel de retoques o correcciones nasales. El septo nasal y los cartílagos alares se osifican durante la vida fetal y, en los casos de fisuras completas, se establecen distorsiones



nasales permanentes. La minimización de esta malformación es la principal ventaja que ofrecen la presencia de bandas de Simonart. Su presencia en casos de FLP bilateral puede ser muy importante a nivel clínico al retener el crecimiento y prolapsos de la premaxila a modo de probóscide.

De hecho, en las reparaciones tardías (E105) de los fetos ovinos de nuestro estudio, hemos hallado puentes de fusión entre ambos márgenes del defecto, que actúan de manera idéntica a las bandas de Simonart. Un grado mayor de fusión constituiría un **labio leporino simple**, no completo, que podría corresponder a lo que hallamos en los defectos reparados en fetos ovinos en una etapa precoz de la gestación (E75), al igual que las **microformas de labio leporino**. Este labio leporino cicatricial o subclínico, también llamado *forme frustré* (forma frustrada), es la más suave versión de un labio leporino incompleto. Simplemente, puede aparecer como una muesca o cicatriz vertical desde el labio hasta la nariz. La reparación de este tipo de labio leporino suele obtener un óptimo resultado funcional y estético.

Estas microformas también las hemos encontrado en los corderos nacidos tras operaciones prenatales precoces en nuestro estudio.

A partir de estas premisas, habría que cuestionar si este beneficio valdría la pena frente al riesgo para la madre y el niño que es inherente a las intervenciones fetales, como comentaremos más adelante.

Es posible que, además del *timing* o momento de la gestación, el **tipo de reparación** que realizamos genere el problema del labio corto. Ya estaba descrito que en las reparaciones postnatales que se suturan en línea recta pueden producir el labio característicamente acortado en el niño (Millard, 1976), como hemos visto en este trabajo experimental. Este problema podría ser corregido con un procedimiento como el de rotación-avance, descrito por el propio Millard, en el que conseguimos un labio más largo al evitar la retracción de la cicatriz lineal. En 1955, Millard desarrolló el concepto de colgajo de rotación-avance para el tratamiento de labio leporino. Casi seis décadas después, sigue siendo la técnica más popular en todo el mundo. Muchos detalles técnicos han cambiado desde el procedimiento inicial de Millard, pero sus principios básicos han sobrevivido al paso inexorable del tiempo, lo que demuestra que su idea ha encontrado un lugar entre los grandes conceptos de la cirugía moderna (da Silva et al., 2012).

Para poder realizar este tipo de técnica reconstructiva labial compleja en el feto deberíamos utilizar un abordaje por cirugía fetal abierta, con histerotomía y exposición de la región facial fetal, como hacemos actualmente para la reparación del mielomeningocele fetal. Esto ya lo intentó, como explicamos en la introducción, el cirujano plástico mexicano Ortiz-Monasterio, con malos resultados a nivel de supervivencia por parto prematuro, quedando sin poder comprobar los resultados estéticos y funcionales sobre el defecto labial. El abordaje fetoscópico pensamos que no podría permitir técnicamente una cirugía compleja como la de Millard, a no ser que utilizásemos múltiples trócares y un prolongado tiempo quirúrgico, con lo que motivaría ruptura de membranas y parto prematuro por estos factores. De cara a la fetoscopia, la simplicidad y rapidez de la técnica reparativa utilizada es un factor fundamental. En nuestro trabajo experimental demostramos que la sutura directa o la aplicación de grapas es factible por un abordaje fetoscópico.

Un estudio reciente (Wenghoefer et al., 2007), ha probado la reparación del defecto en el modelo ovino mediante cirugía fetal abierta y reconstrucción con colgajos de Tennison-Randall tanto en un grupo prenatal temprano como en otro postnatal. Los resultados estéticos oscilaron entre satisfactorio y bueno. Piel y mucosa mostraron una recuperación completa, mientras que el tejido subcutáneo y el músculo orbicular de los labios mostraron curación con formación de cicatrices. En promedio los labios operados fueron un 9% más cortos y también eran más delgados que el lado contralateral control. La intervención temprana dio lugar a mejores resultados estéticos, pero aumenta el riesgo de aborto en un 25%. No hubo prevención de la cicatrización en la zona subcutánea y el tejido muscular. No consiguieron alineación del músculo orbicular de los labios y no se alcanzó un resultado funcional perfecto.

Otra posible estrategia, para evitar el efecto de acortamiento labial, sería realizar la reparación fetal, aunque lineal, en un **periodo de gestación** muy precoz, como a las 20 semanas de gestación humana, cuando las características reparativas fetales están más próximas a la regeneración que a la cicatrización, con lo que no existiría fibrosis en ningún modo y no habría efecto de contracción.

Este efecto lo vemos, en nuestros corderos recién nacidos, los cuales presentan mayor muesca o labio corto en mayor medida en el grupo de reparación tardía a los 105 días de gestación ovina, mientras que en los de reparación precoz (E75) la calidad de la fusión labial es mejor y no es tan aparente el acortamiento labial. En la histología mediante tinciones de Hematoxilina-eosina, tricrómico de Mason, inmunohistoquímica con actina muscular (AMT) e inmunofluorescencia a colágeno I, hemos podido determinar que en las secciones en labios de corderos con FLP reparada prenatalmente de forma tardía en la gestación, ya sea con grapado o con sutura, se confirma el depósito de colágeno en los puentes de unión en forma de bandas transversales o de forma desorganizada, que sustituyen a las fibras musculares. En esta zona, tampoco aparecen los anejos cutáneos normales ni las glándulas salivares habituales. En cambio, se mostró deposición de colágeno un poco más normal así como una arquitectura epitelial en cada lugar de la hendidura de reparación temprana en la gestación. La evidencia de que existió hendidura es una relativa escasez de los folículos del pelo a lo largo del margen en comparación con el labio normal y el reemplazo de fibras colágenas en lugar de musculares en la zona de fusión. Esta tinción tricrómica mostró evidencia de deposición de colágeno no organizado a lo largo del margen de hendidura de cada muestra. Estos hallazgos se corroboran en la determinación de la musculatura marcada con AMT y del depósito de colágeno I en la inmunofluorescencia de los cortes histológicos.

Es decir que conseguimos cicatrización con poco componente regenerativo en las reparaciones tardías y moderado en las precoces, ya que existe una disrupción de la anatomía e histología normal que se suple con depósito de fibras colágenas y tejido conectivo.

La pregunta que se nos plantea es ¿qué pasaría si hiciéramos la sutura en un momento mucho más precoz de la gestación? Probablemente, atendiendo a las características regenerativas del feto (Adzick et al., 1992), la reparación sería mucho mejor, acercándose a la reparación perfecta. Pero ante esto, se nos plantea qué es lo que realmente queremos: Si lo que pretendemos es una *restitutio ad integrum* o simplemente puede valer una *transformatio ad quod optimum*.

En la historia de la humanidad y de la medicina se encuentran estos conceptos (Kalokairinou, 2011) que representan dos nociones de salud que han prevalecido desde la antigüedad y que siguen coexistiendo en nuestra época. El tema de la mejora médica ha recibido creciente atención durante los recientes años principalmente debido a los avances en los campos de la biomedicina y de las posibilidades tecnológicas (Wiesing, 2009). El conseguir mejorar substancialmente un problema o una patología puede ser suficiente como para considerarlo, y haría bueno el refrán popular de “lo mejor es enemigo de lo bueno”. Es decir, conseguir algún efecto suficientemente bueno, aunque no sea el mejor posible.

Alternativamente a los labios, el desarrollo maxilar se beneficia claramente de la reparación prenatal. El desarrollo del maxilar en el grupo de reparación precoz (E75) se muestra casi normal y en el grupo de reparación tardía (E105) se muestra cercano a la normalidad.

Vemos que se muestran diferencias significativas entre los distintos grupos en las mediciones “med1” (PPS-AIB) medida de retrusión maxilar superior, las mediciones “med6” (Right RMT-Left RMT) distancia entre trógonos retromolares, y las mediciones del ángulo de desviación maxilar superior, este con una significación muy elevada (p de 0.003).

Otras medidas como “med 2” R y L (RMT-AIB), “med3” (JIB-AIB) R y L, y “med 5” (PPS-OBP) ofrecen unos valores p entre 0.06 y 0.07, muy cercanos a la significación estadística, por lo que podemos intuir que si el tamaño de la muestra fuera substancialmente mayor, caeríamos probablemente también en la significación estadística.

La retrusión maxilar es importante en el grupo con defecto de FLP no operado, discreta en el grupo de intervención intrauterina tardía y poco aparente o nulo en los grupos de reparación temprana in-utero o en los normales.

La distancia entre los espacios retromolares o parte posterior del paladar queda ensanchada de forma significativa en los afectos por FLP y en los reparados tardíamente en la gestación. No así en los normales y reparados en un periodo prenatal precoz. Quizá el acortamiento o retrusión del maxilar superior comporta un ensanchamiento del mismo de forma concomitante.

Encontramos importantes diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupos en la variable de ángulo de desviación maxilar superior y vómer (Med angle) como se y además existe una gradación exponencial de la desviación, desde muy desviado en los animales nacidos con labio leporino, ligeramente desviados en los operados tardíamente durante la gestación, poco o nada desviados en los operados in-utero de forma temprana o en los normales. Esto es muy grafico, a aparte de la significación estadística de cómo la intervención precoz in-utero previene de la deformidad maxilar en el recién nacido.

No sucede así en los corderos neonatales operados en el estudio de Stelnicki en los que observó que la cicatriz inducida por la cirugía del labio y del paladar restringe severamente el crecimiento maxilar, igualmente que en otros estudios similares en perros neonatos (Bardach et al., 1984) e incluso en pacientes humanos (Brattstrom et al., 1992; Buchman., 1994). Por otro lado, la no reparación del defecto también conduce a graves deformidades y alteraciones del crecimiento maxilar como se demuestra en estudios de pacientes adultos no operados (Boo-Chai, 1971; Da Silva et al., 1998).

Así, es evidente que los efectos deletéreos de la cicatrización que se producen por la presión que ejerce el tejido fibrótico en el grupo de reparación neonatal inhiben significativamente el desarrollo maxilar y palatino. La dehiscencia labial intrauterina también puede suceder por necrosis tisular causada por la tensión excesiva de la sutura o desgarro ante un tejido tan friable como el fetal. Por lo tanto, cuando hay mucha separación de los bordes, ya sean uni o bilateral, estos casos pueden estar predispuestos a dehiscencia de la sutura.

En nuestro estudio no apreciamos diferencias significativas en los ángulos de desviación maxilar entre los reparados de forma precoz en la gestación y los normales. Se puede decir que la intervención precoz corrige totalmente la deformidad. En cambio, si que las hay entre los normales y los reparados prenatalmente de forma más tardía, pero también las hay ( $P < 0.05$ ) entre estos últimos y los no reparados nacidos con FLP unilateral. Es decir mejora con la cirugía fetal, aunque sea tardía.

Estos resultados, hacen que podamos ofrecer la cirugía intrauterina de las FLP como un beneficio fetal, independientemente de la invasión uterina materna y del riesgo materno fetal, como son la rotura prematura de membranas o el parto prematuro, inherente a la cirugía fetal abierta o fetoscópica. Por estos factores, la intervención intrauterina para la reparación de la FLP no ha sido aceptada todavía, pero podría llegar a ser una realidad cuando las técnicas de cirugía fetal mínimamente invasivas se desarrollen más y los riesgos se minimicen hasta el punto que la balanza entre riesgo-beneficio se incline hacia el lado del beneficio para el feto y su vida postnatal con menores secuelas y mayor calidad de vida.

En nuestra opinión, el simple hecho de obtener un labio reparado más corto o la necesidad de una segunda cirugía postnatal no disminuye los beneficios de una reparación prenatal, en términos de mejora de la malformación ósea maxilar y de aminorar la severidad del defecto labial.

**La cirugía fetal no es milagrosa** y no podemos pretender que las intervenciones fetales sean resolutivas al 100 %. Cada vez más, a medida que gano experiencia en el campo de la cirugía fetal tratando las diferentes malformaciones congénitas severas, letales o no letales, pienso que la intervención fetal debe ser paliativa. Su función es interferir en la historia natural

de la malformación, ya que suelen ser progresivas en su empeoramiento a medida que la gestación avanza. Se trataría de poner un remiendo para mejorar la supervivencia o el pronóstico postnatal.

Conseguiríamos una *transformatio ad quod optimum*, aunque lo que pretendamos es una *restitutio ad integrum*, que puede valer para mejorar los resultados finales.

Sucede en malformaciones letales como el teratoma sacro-coccígeo gigante o las masas sólidas pulmonares fetales, que precisan de una resección parcial amplia mediante cirugía fetal para salvar la vida fetal, cuando este se pone hidrópico. El hidrotórax o los quistes intratorácicos que comprimen el mediastino, se solucionan con la colocación percutánea de un drenaje tipo *pigtail*. El ejemplo más claro es la hernia diafragmática congénita severa que causa una importante hipoplasia pulmonar en el feto, hasta el punto que al nacimiento estos pulmones van a ser insuficientes y el bebé morirá por hipoxia. La intervención fetal no pretende reparar la herniación, solo quiere mejorar el estado de los pulmones induciendo crecimiento y maduración pulmonar mediante la oclusión de la tráquea fetal con un globo que se deja durante algunas semanas para retener el líquido intrapulmonar que contiene las sustancias necesarias para el crecimiento y desarrollo normal del pulmón. Con esta interferencia en la historia natural del proceso, mejoramos la calidad de estos pulmones y la supervivencia neonatal.

Lo mismo sucede en las malformaciones fetales no letales. Algunas anomalías congénitas, como el mielomeningocele o espina bífida en la que produce un deterioro progresivo y exponencial de la médula espinal y raíces nerviosas distales por lesión química directa del líquido amniótico, así como a nivel encefálico con hidrocefalia y herniación cerebelosa (malformación de Chiari tipo II) por el efecto sifón de la pérdida de líquido cefalorraquídeo, la intervención fetal puede frenar todo ese proceso deletéreo con la simple cobertura del defecto lumbosacro, ya sea con cierre quirúrgico por planos o la simple colocación de un parche biocompatible pegado con un sellante quirúrgico sintético.

En el caso de las bridas amnióticas amputantes, es cuestión de tiempo para que una extremidad o el cordón umbilical quede amputado. La cirugía fetal va a permitir seccionar la banda amniótica constrictiva y evitar la amputación de la extremidad. ¿Qué importa si tenemos que hacer unas z-plastias después del nacimiento para mejorar una impronta en la pierna o brazo, si hemos evitado la amputación completa? ¿Qué problema hay en despegar una cicatriz o médula anclada a los 2 años de vida, si hemos evitado el deterioro sensitivo y motor progresivo durante la vida intrauterina? y ¿qué importa si en el caso de la HDC hemos de cerrar el diafragma tras el nacimiento, si el pulmón ha crecido y permite respirar y vivir al bebé?. Pues creo que en el caso de las FLP estamos en la misma tesitura.

Aunque no consigamos una reparación *ad integrum* o completamente normal del labio y el paladar, con la intervención prenatal podemos minimizar enormemente las deformidades primarias inherentes a las FLP, que en muchos casos son muy severas, tanto en los unilaterales como en los bilaterales. Sabemos que es muy diferente, en términos de resultados quirúrgicos postnatales, la cirugía reconstructiva de un paciente afecto de una FLP completa, ya sea uni o bilateral, respecto a una forma simple o, aún mejor, una microforma. Incluso los pacientes con bandas de Simonart, o puentes aislados de fusión, van a tener un mejor pronóstico y un óptimo resultado funcional y estético, simplemente porque se han frenado o aminorado las deformidades primarias y el decalaje de los maxilares. Así, en este caso, volvemos al concepto de cirugía fetal como método de interferir en la patología fetal para sobrevivir u obtener un grado menor de severidad.

Se había argumentado que la cirugía fetal sólo tendría sentido en las malformaciones fetales que comprometen la vida del feto, pero este concepto ha cambiado totalmente, y más con el advenimiento de técnicas fetales mínimamente invasivas. En opinión de los especialistas en ética, muchas de las expectativas de la intervención propuesta en el feto, sobre la base de estudios previos realizados en animales, debe salvar la vida o debería prevenir enfermedades graves e irreversibles, lesiones o discapacidades para el feto (Chervenak et al., 2009).

Actualmente se tratan malformaciones no letales, como brida amniótica o espina bífida, de forma totalmente consolidada y aceptada por la comunidad científica, siempre que se demuestre un beneficio y una mejora de las secuelas postnatales.

En el caso de las FLP, se trata de una malformación fetal no letal pero que comporta importantes secuelas estéticas, psicológicas y funcionales para la vida postnatal de estos niños, sin olvidar las numerosas cirugías a las que se enfrentan estos pacientes dentro de un control evolutivo de por vida por multitud de especialistas médicos dentro del abordaje multidisciplinar.

En nuestro país, sujetos a la ley actual, la madre puede acogerse a los términos legales de interrupción de la gestación por malformación congénita y escoger esta opción ante una detección de FLP fetal antes de las 24 semanas de gestación. Por ello, en estos casos, la malformación se transforma, de forma indirecta, en letal para el feto. Una eventual cirugía fetal correctora del defecto que suavizara o mejorara las secuelas postnatales podría constituir una nueva opción para los padres.

También se han estudiado las deformidades nasales en el modelo de ovino fetal (Levine et al., 1999). Se realizó una expansión nasal utilizando esponjas hipertónicas colocadas dentro de las fosas nasales del feto ovino de los 80 a 95 días de gestación. Estas esponjas se expandían gradualmente y llegaron a cambiar la forma nasal antes del nacimiento. Por lo tanto, la regulación de la forma nasal puede acontecer durante el periodo de reparación fetal de las heridas sin cicatriz. La intervención a mitad de la gestación es un paso experimental previo al objetivo de restaurar la forma nasal normal como parte de la reparación del labio leporino fetal.

La desviación del tabique nasal es una de las deformaciones nasales más significativas en pacientes nacidos y en operados de FLP unilateral. Esta desviación involucra tanto a la porción cartilaginosa del tabique nasal, que queda traccionada por la musculatura de la zona hacia el lado sano, como a la porción ósea que se desvía hacia el lado fisurado (Markus et al., 1992). En muchos pacientes esta desviación puede producir una obstrucción nasal al aumentar notablemente la resistencia al flujo aéreo (Warren et al., 1988). El tratamiento utilizado para corregir la desviación del tabique nasal es la septoplastia para la corrección de la deformidad septal en áreas del tabique óseo y del cartilaginoso que están obstruyendo la vía aérea (Wetmore, 1992).

Se han realizado numerosos estudios (Molsted, 1990; Sandham, 1993; Kyrkanides, 1995; Suzuki, 1999) acerca de la anatomía del tabique nasal en los pacientes fisurados unilaterales. La mayoría de éstos muestran tendencias generales de la deformación y diferencias significativas en el grado de desviación respecto a pacientes no fisurados. Sin embargo, solamente en un estudio (Nagasao et al., 2008) se ha considerado la variación en el grado de desviación en distintos planos a lo largo del eje antero-posterior. Estudiaron la desviación del tabique nasal en 25 pacientes portadores de FLP, encontrando que ésta es mayor en su mitad posterior, más cerca de la parte ósea. Además, observaron que esta característica morfológica no se presentaba en pacientes con formas labiales de FLP sin compromiso del paladar secundario.

Para poder realizar una corrección quirúrgica exitosa de la deformidad septal, es necesario conocer las variaciones que ésta sufre dentro de la cavidad nasal.

Un reciente estudio (Contreras et al, 2012) concluye que en la corrección quirúrgica del tabique nasal de los pacientes portadores de FLP unilateral completa se debe prestar mayor atención a la porción posterior de esta estructura, ya que se encuentra más comprometida por la deformidad.

En nuestro trabajo, se ha visto de forma muy diáfana que la deformidad nasal se corrige con la reparación prenatal, sobretodo con la más precoz. La desviación del tabique nasal y de las estructuras vecinas que le acompañan es una constante en el labio leporino unilateral no reparado. Hemos medido el ángulo de desviación del tabique nasal en el estudio cefalométrico y la estadística es contundente, de la misma forma que el análisis fotográfico y macroscópico, en observar la realineación del vómer y de las estructuras nasales en los labios fetales reparados prenatalmente, en contraste con los fetos no reparados.

Las técnicas fetoscópicas para la reparación de la FLP fetal también se han desarrollado utilizando el modelo ovino (Estes et al., 1992) como un intento de mejorar la alta incidencia de prematuridad en la cirugía fetal abierta. Otro grupo de investigadores en Loma Linda (California) aportó el uso de un clip para aproximar los bordes de la herida labial (Oberg et al., 1995; Evans et al., 1995). Sin embargo, se identificaron importantes problemas técnicos de la fetoscopia como la posición del feto y del trocar, fugas de líquido amniótico y de visualización a través en un líquido turbio, con la instrumentación endoscópica actual, tanto en la oveja como en primates (Oberg et al., 1999). Aún así, el modelo ovino sigue siendo un excelente modelo para el desarrollo de los aspectos técnicos para la reparación fetoscópica de muchas malformaciones fetales, incluyendo la FLP, debido a su tamaño y la resistencia al parto prematuro, como hemos comprobado en nuestro trabajo experimental.

En nuestros casos de FLP reparados mediante fetoscopia, ya sea mediante sutura de los bordes labiales o mediante endo-grapadora, hemos comprobado que no resulta complicado el acceso a la región facial, aunque en ocasiones el cuello largo del feto ovino hace que esté girado y precise de manipulación externa para su correcta colocación de frente al endoscopio. La manipulación extrauterina también facilita la inmovilización del feto mediante presión manual del ayudante quirúrgico. La visión mediante amnioinfusión con suero fisiológico o ringer-lactato aclara la visión, pero ésta mejora radicalmente cuando se utiliza amniodistensión con gas CO<sub>2</sub>, como realizamos en nuestro trabajo. Consideramos fundamental una buena visualización del defecto, condicionada por la buena posición fetal y sobretodo la correcta inserción de los trócares de trabajo a través de la pared uterina. Una vez conseguida una buena exposición, la cirugía reparadora simplificada en forma de dos puntos de sutura o de dos grapas de aproximación de los bordes labiales, no supone gran dificultad, siendo similar el tiempo empleado en la cirugía abierta como en la fetoscópica. La magnificación de la visión endoscópica puede ayudar en la tarea de afrontar ambos bordes labiales, previamente refrescados ligeramente con electrobisturí o fricción con un instrumento metálico.

La reparación intrauterina de fisuras aisladas del paladar secundario no ha sido tan extensamente estudiada como la reparación del labio. De forma interesante, se ha desarrollado un modelo de fisura palatina aislada en animal de gran tamaño (Panter et al., 2000) utilizando la anabasina, un alcaloide teratógeno y bloqueante neuromuscular, que probablemente afecta el movimiento lengua e inhibe el cierre de los procesos palatinos. Las fisuras del paladar secundario se consiguen en el 97% de los fetos de cabra tratados con anabasina (Weinzweig et al., 1999). Curiosamente, muchas de las cabras no reparadas con el paladar hendido desarrollan una hipoplasia maxilar y retrusión mediofacial 6 meses después de nacer (Weinzweig et al., 1999). La reparación quirúrgica intrauterina de este paladar hendido realizada a los 85 días de gestación dió lugar a cicatrices del paladar blando reparado, pero se encontró un paladar bilaminar, con la arquitectura normal, incluyendo la mucosa, músculo y glándulas, a los 6 meses de vida (Weinzweig et al., 1999). Además, la función velo-faríngea normal se pudo demostrar por endoscopia nasal al mismo tiempo (Weinzweig et al., 2002). Estos estudios apoyan el concepto de que la reparación intrauterina sirve para reducir los problemas de las secuelas como la hipoplasia medio-facial en los pacientes con una reparación clásica.

En nuestro trabajo experimental, todos los paladares se mostraron cerrados, incluso los que no se habían reparado, ya que el modelo de creación de la FLP en nuestros fetos contemplaba la excisión de tejido labial y alveolar, pero no de tejido palatino. Sólo nos limitamos a seccionar sin excisión por la línea media palatina. La aposición de los dos bordes palatinos en continuo contacto hizo que se refusionaran, como pasaba en los labios del modelo incisional. La tendencia del feto es a reparar de forma muy eficaz toda herida que se halle en íntimo contacto y a epitelizar las heridas que quedan libres, como pudimos comprobar en el momento de la cirugía fetal reparadora o en el nacimiento de los fetos afectados del defecto labio-palatino.

### **En resumen,**

La propiedad del feto a regenerar o reparar las heridas del labio y paladar sin formación de cicatrices es un fuerte incentivo para que los cirujanos exploremos las posibilidades de intervención intrauterina. La evidencia experimental apoya la hipótesis de que la reparación fetal de la FLP puede mejorar claramente la aparición de fibrosis y cicatrices en el labio y paladar, así como la función y el crecimiento maxilar y nasal. Aun así, la intervención intrauterina para la reparación de la FLP no ha sido aceptada todavía, pero podría llegar a ser una realidad cuando las técnicas de cirugía fetal mínimamente invasivas se desarrollen más y los riesgos se minimicen hasta el punto que la balanza entre riesgo-beneficio se incline hacia el lado del beneficio para el feto y su vida postnatal con menores secuelas y mayor calidad de vida.

Líneas futuras de investigación van a ser la mejora tecnológica en técnicas mínimamente invasivas como la fetoscopia, sumadas al desarrollo de la bio-ingeniería de tejidos y sobretodo a la terapia celular regenerativa con células madre mesenquimales o progenitoras.

Varios aspectos de la reparación fetal requieren un conocimiento más profundo para optimizar el resultado de la reparación. El momento de la intervención fetal, la técnica de reparación labial y nasal, y el crecimiento medio-facial postnatal son temas a determinar. A medida que mejoremos nuestra comprensión de la biología fetal de la reparación del tejido fetal blando y duro, así como de la capacidad de regeneración fetal nos acercaremos a nuestro objetivo final de mejorar los resultados de la reparación de las FLP en nuestros pequeños pacientes.



# CONCLUSIONES

---



- ✓ Se conoce bien la clasificación, el tratamiento postnatal y el manejo de las FLP, así como sus secuelas y las deformidades primarias y secundarias que las acompañan.
- ✓ Las FLP se pueden diagnosticar muy bien prenatalmente y de forma muy precoz.
- ✓ La cirugía fetal esta desarrollada y consolidada. Actualmente se acepta el tratamiento prenatal de malformaciones fetales no letales. Cada vez se hace mayor uso de técnicas mínimamente invasivas como la fetoscopia.
- ✓ El feto tiene capacidad regenerativa en edades tempranas de la gestación, aunque se va perdiendo progresivamente a medida que se acerca al momento del nacimiento, adquiriendo características de cicatrización del adulto con fibrosis en la reparación de heridas.
- ✓ La creación quirúrgica de FLP mediante un defecto excisional de 2 mm en el feto ovino genera malformaciones maxilares y faciales, a nivel óseo e histológico, muy similares a las del paciente humano.
- ✓ La reparación intrauterina de FLP en el feto ovino, en etapas precoces y tardías de la gestación, es factible mediante cirugía fetal abierta o por abordaje fetoscópico con el instrumental adecuado.
- ✓ La corrección intrauterina de un defecto labio-palatino provoca puentes de fusión mas o menos estructurados en el labio, dependiendo de la precocidad en la actuación prenatal en el modelo fetal ovino.
- ✓ La zona de fusión se fundamenta en tejido conectivo con abundantes fibras de colágeno que interrumpe el alineamiento y la continuidad de las fibras musculares intrínsecas del labio y hace disminuir la presencia de glándulas y anejos cutáneos en dicha porción tisular.
- ✓ Esta reparación va a corregir o mejorar claramente, con significación estadística, la deformidad maxilar, el decalaje entre los segmentos óseos y la desviación del tabique nasal, que facilitará la cirugía postnatal y permitirá obtener mejores resultados estéticos y funcionales.

- ✓ En este estudio, se consigue la reparación intrauterina de las FLP con resultados similares utilizando sutura o grapado del defecto.
  
- ✓ La cirugía fetal de las FLP consigue, en el modelo ovino, si no corregir definitivamente (*ad integrum*) el defecto, minimizarlo en gran manera para permitir obtener mejores resultados a largo plazo.
  
- ✓ Proponemos considerar la utilización de la reparación fetoscópica precoz de las FLP en clínica humana, como una nueva posibilidad de elección de los padres o alternativa a la interrupción legal del embarazo. La mejora en las técnicas endoscópicas, de prevención de la rotura prematura de membranas y la eclosión de la medicina regenerativa, hará que la FLP con deformidad severa se incluya en un futuro próximo en las indicaciones de la cirugía fetal.





# BIBLIOGRAFIA

---



## REFERENCIAS

1. Aaronson OS, Hernanz-Schulman M, Bruner JP, Reed GW, Tulipan NB. Myelomeningocele: prenatal evaluation--comparison between transabdominal US and MR imaging. *Radiology*. 2003;227(3):839-43.
2. Adzick NS, Longaker MT. Animal models for the study of fetal tissue repair. *J Surg Res* 1991;51(3):216-22.
3. Adzick NS, Longaker MT. *Characteristics of Fetal Tissue Repair*. New York: Elsevier; 1992.
4. Adzick, N. S., and Longaker, M. T. Scarless fetal healing: Therapeutic implications. *Ann. Surg.* 215: 3, 1992.
5. Adzick NS, Harrison MR. Management of the fetus with a cystic adenomatoid malformation. *World J Surg*. 1993 May-Jun;17(3):342-9. Review.
6. Adzick NS, Harrison MR, Flake AW, Howell LJ, Golbus MS, Filly RA. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 1993 Jun;28(6):806-12.
7. Adzick NS, Harrison MR. The unborn surgical patient. *Current Prob Surg* 31(1):1-76. 1994.
8. Adzick NS, Harrison MR. Fetal surgery therapy. *Lancet* 1994; 343: 897- 902.
9. Adzick NS, Crombleholme TM, Morgan MA, Quinn TM. A rapidly growing fetal teratoma. *Lancet*. 1997 Feb 22;349(9051):538.
10. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):884-9.
11. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998 Nov 21;352(9141):1675-6.
12. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):993-1004.
13. Agarwal SK, Fisk N.M: In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2001;21: 970-976.
14. Aguila J. *Manual de Cefalometría*. Caracas: Editorial Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericanas, C.A;1996.
15. Aldridge K, Boyadjiev SA, Capone ST, DeLeon VB, Richtsmeier JT (2005) Precision and error of three-dimensional phenotypic measures acquired from 3dMD photogrammetric images. *Am J Med Genet* 138A(3): 247-253.
16. Amin R, Nikolaidis P, Kawasbima A, et al. Normal anatomy of the fetus at MR imaging. *Radiographics* 1999;19:S201-S214.
17. Anderson T. Medieval example of cleft lip and palate from St. Gregory's Priory, Canterbury. *Cleft Palate Craniofac J*. 1994 Nov;31(6):466-72.
18. Andrews EJ, Taylor Bennett B, Clark JD, et al. (1993) Report of the AVMA Panel on Euthanasia . *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 229-49.

19. Angtuaco T, Shah H, Mattison D, et al. MR imaging in high-risk obstetric patient: a valuable complement to US. *Radiographics* 1992;12:91-109.
20. April Garwin . ANTH 6: Forensic Anthropology. 2008.  
[http://www.redwoods.edu/instruct/agarwin/about\\_me.htm](http://www.redwoods.edu/instruct/agarwin/about_me.htm).
21. Ardinger HH, Buetau KH, Bell GI, et al.: Association of genetic variation of the transforming growth factor alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 45:346, 1989.
22. Armstrong JR, Ferguson MWJ. Otogeny of the skin and transition from scar free to scarring phenotype during wound healing in the pouch of young *Mondelphis domestica*. *Dev Biol.* 1995;169:242–260.
23. Ash K, Harman CR, Gritter H. TRAP sequence - Successful outcome with indomethacin treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 960–962.
24. Athanasiou AE (Ed.), *Orthodontic Cephalometry*. Mosby Wolfe, London, 1997.
25. Aubry MC, Aubry JP: Prenatal diagnosis of cleft palate: Contributions of color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2:221, 1992.
26. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatología. Fisiología y manejo del recién nacido*. 2004; 418-430.
27. Avni FE, Guibaud L, Robert Y, Segers V, Zierysen F, Delaet MH, Metens T. MR imaging of fetal sacrococcygeal teratoma: diagnosis and assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):179-83.
28. Babcock CJ: The fetal face and neck, in Callen PW (ed): *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000, pp 307–330).
29. Bagolan P, Nahom A, Giorlandino C, Trucchi A, Bilancioni E, Inserra A, Gambuzza G, Spina V. Cystic adenomatoid malformation of the lung: clinical evolution and management. *Eur J Pediatr.* 1999 Nov;158(11):879-82.
30. Balaji SM. Alveolar cleft defect closure with iliac bone graft, rhBMP-2 and rhBMP-2 wiyh zygoma shavings: comparative study. *Ann maxillofac Surg*, 2011, 1; 1:8-13.
31. Bardach J, Eisbach KJ. The influence of primary unilateral cleft lip repair on facial growth. *Cleft Palate J* 1977;14(1): 88–97.
32. Bardach J, Klausner EC, Eisbach KJ. The relationship between lip pressure and facial growth after cleft lip repair: an experimental study. *Cleft Palate J* 1979;16(2): 137–46.
33. Bardach J, Roberts DM, Yale R, Rosewall D, Mooney M. The influence of simultaneous cleft lip and palate repair on facial growth in rabbits. *Cleft Palate J* 1980;17(4):309–18.
34. Bardach J, Mooney M, Giedrojc-Juraha ZL. A comparative study of facial growth following cleft lip repair with or without soft-tissue undermining: an experimental study in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(5):745–54.
35. Bardach J, Bakowska J, McDermott-Murray J, Mooney MP, Dusdieker LB. Lip pressure changes following lip repair in infants with unilateral clefts of the lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1984;74(4):476–81.
36. Baumrind S, Frantz RC: The reliability of head film measurements. I. Landmark identification. *Am J Orthod* 60: 111–127, 1971a

37. Baumrind S. The Road to Three-Dimensional Imaging in Orthodontics. *Seminars in Orthodontics*, 2011. Vol 17, No1:2-12.
38. Baumrind S, Frantz RC: The reliability of head film measurements. II. Conventional angular and linear measures. *Am J Orthod* 60: 505–517, 1971b.
39. Bardach J, Eisbach KJ. The influence of primary unilateral cleft lip repair on facial growth. *Cleft Palate J* 1977;14(1): 88–97.
40. Bardach J, Klausner EC, Eisbach KJ. The relationship between lip pressure and facial growth after cleft lip repair: an experimental study. *Cleft Palate J* 1979;16(2): 137–46.
41. Bardach J, Roberts DM, Yale R, Rosewall D, Mooney M. The influence of simultaneous cleft lip and palate repair on facial growth in rabbits. *Cleft Palate J* 1980;17(4):309–18.
42. Bardach J, Mooney M, Giedrojć-Juraha Z: A comparative study of facial growth following cleft lip repair with or without soft tissue undermining: an experimental study in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 69: 745–754, 1982.
43. Bardach J, Bakowska J, McDermott-Murray J, Mooney MP, Dusdieker LB. Lip pressure changes following lip repair in infants with unilateral clefts of the lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1984;74(4):476–81.
44. Bardach, J., and Mooney, M. The relationship between lip pressure following lip repair and craniofacial growth: An experimental study in beagles. *Plast. Reconstr. Surg.* 73: 544, 1984.
45. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ* 2003 Jan 11;326(7380):88-92.
46. Bealer JF; Skarsgard ED; Hedrick MH; Meuli M; VanderWall KJ; Flake AW; Adzick NS; Harrison MR. The 'PLUG' odyssey: adventures in experimental fetal tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1995;30(2):361-4.
47. Beanes SR, Dang C, Soo C et al. Down regulation of decorin, a transforming growth factor beta modulator is associated with scarless fetal wound healing. *J Pediatr Surg* 2001; 11: 1666-71.
48. Beaty TH, Hetmanski JB et al. (2002). Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. *Genetic epidemiology* 22(1): 1-11.
49. Bebbington MW, Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat Diagn.* 2011 Jul;31(7):689-94.
50. Beck GJ, Bruce RA, Fonseca RJ. The effect of antenatal surgery on postnatal palatal growth in sheep. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46(3):217–23.
51. Beers. Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 MHz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. *Magn Reson Imaging* 1989;7: 309-31.
52. Bergersen EO. Enlargement and distortion in cephalometric radiography: compensation tables for linear measurements. *Angle Orthod.* 1980;50:230–244.
53. Bjørk A, Solow B: Measurements on radiographs. *J Dent Res* 41: 672–683, 1962.
54. Berk NW, Marazita ML, Cooper ME: Medical genetics on the cleft palate-craniofacial team: understanding parental preference. *Cleft Palate Craniofac J* 36(1): 30-5, 1999.
55. Bhattacharya S., V. Khanna, and R. Kohli. Cleft lip: The historical perspective.



- Indian J Plast Surg. 2009 October; 42(Suppl): S4–S8.
56. Blanco Dávila F. Las proporciones divinas. *Cir Plast.* 2005;15(2):118-24.
57. Blanco-Dávila F. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of Mexico: a 10-year study. *J Craniofac Surg* 2003;14:533-7.
58. Blau H, Barak A, Karmazyn B, et al. Postnatal management of resolving fetal lung lesions. *Pediatrics.* 2002 Jan;109(1):105-8.
59. Boettcher P, Sader R, et al. Fetal surgical treatment of cleft-lip and palate: a real possibility or a utopia? *Hell Plast Surg* 2002;1:191–203.
60. Boix-Ochoa J, Peiró-Ibáñez JL. Bases de las malformaciones broncopulmonares congénitas. *Cir Pediatr* 1994 ; 7, 2:58-65.
61. Boo-Chai K. The unoperated adult bilateral cleft of the lip and palate. *Br. J. Plast. Surg.* 24: 250, 1971.
62. Bookstein FL, Grayson B, Cutting CB, Kim H, McCarthy JG. Landmarks in three dimensions: reconstruction from cephalograms versus direct observation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991;100:133–140.
63. Borah GL, Rankin MK. Appearance is a function of the face. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Mar;125(3):873-8.
64. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, et al: Spina bifida outcome: A 25-year perspective. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:114-120.
65. Brace V, Grant SR, Brackley KJ, Kilby MD, Whittle MJ. Prenatal diagnosis and outcome in sacrococcygeal teratomas: a review of cases between 1992 and 1998. *Prenat Diagn.* 2000 Jan;20(1):51-5.
66. Brattstrom, V., McWilliam, J., Semb, G., et al. Craniofacial development in children with unilateral clefts of the lip, alveolus, and palate treated according to four different regimes: II. Mandibular and vertical development. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 26: 55, 1992.
67. Brennan JN, Diwan RV, Mortimer GR, Bellon EM: Fetofetal transfusion syndrome: prenatal ultrasonographic diagnosis. *Radiology* 1982; 143: 535-6.
68. Broadbent BH: A new X-ray technique and its application in orthodontics. *Angle Orthod* 1: 45–60, 1931.
69. Brons S, van Beusichem ME, Bronkhorst EM, Draaisma J, Bergé SJ, Maal TJ, Kuijpers-Jagtman AM. Methods to quantify soft-tissue based facial growth and treatment outcomes in children: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(8):e41898.
70. Brooks SL: Computed tomography. *Dent Clin North Am* 37: 575–590, 1993.
71. Bruner JP, Tulipan NE, Richards WO. Endoscopic coverage of fetal open myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:256–7.
72. Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelomeningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:153–8.
73. Bruner JP, Tulipan NB, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999; 282:1819–1825.

74. Bruner JP, Tulipan NB, Richards WO, Walsh WF, Boehm FH, Vrabcak EK. In utero repair of myelomeningocele: a comparison of endoscopy and hysterotomy. *Fetal Diagn Ther* 2000;15(2):83-8.
75. Bruner JP, Jarnagin BK, Reinisch L. Percutaneous laser ablation of fetal congenital cystic adenomatoid malformation: too little, too late? *Fetal Diagn Ther*. 2000 Nov-Dec;15(6):359-63.
76. Buchman, S. R., Bartlett, S. P., Wornom, I. L., III, et al. The role of pressure on regulation of craniofacial bone growth. *J. Craniofac. Surg.* 5: 2, 1994.
77. Bui TH, Grunewald C, Frenckner B, Kuylentierna R, Dahlgren G, Edner A, Granstrom L, Sellden H. Successful EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure in a fetus diagnosed prenatally with congenital high-airway obstruction syndrome due to laryngeal atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2000 Oct;10(5):328-33.
78. Bunduki V, Ruano R, da Silva MM, Miguelez J, Miyadahira S, Maksoud JG, Zugaib M. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenat Diagn*. 2000 Jun;20(6):459-64.
79. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, Gentili A.: High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2001;11(1):3-7.
80. Callen P. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. Editorial Médica Panamericana, 3° Edition, 1995.
81. Calnan J. Submucous cleft palate. *Br J Plast Surg* 6:264, 1954.
82. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ, EUROCAT Working Group. EUROCAT working group. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:244-9.
83. Canady JW, Landas SK, Morris H, Thompson SA. In utero cleft palate repair in the ovine model. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31(1):37-44.
84. Canady JW, Thompson SA, Colburn A. Craniofacial growth after iatrogenic cleft palate repair in a fetal ovine model. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34(1):69-72.
85. Capelozza Filho L, Normando AD, da Silva Filho OG. Isolated influences of lip and palate surgery on facial growth: comparison of operated and unoperated male adults with UCL/P. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996;33:51-56.
86. Carroll S, Sebire N, Nicolaides K. Pre-term pre-labour amniorrhexis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:441-8.
87. Cass DL, Bullard KM, Sylvester KG, Yang EY, Longaker MT, Adzick NS. Wound size and gestational age modulate scar formation in fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 1997;32(3): 411-5.
88. Castellino A, Provera H, Santini R. *La Cefalometría en el diagnóstico ortodóncico*. 1era ed. Argentina: Editorial La Médica; 1956.
89. Castillo F, Peiró JL, Carreras E, Ruiz C, Linde A, Ribes C, Creus A. The exit procedure (ex-utero intrapartum treatment): management of giant fetal cervical teratoma. *J Perinat Med*. 2007;35(6):553-5.
90. Cavalcanti MG, Haller JW, Vannier MW: Three-dimensional computed tomography landmark measurement in craniofacial surgical planning: experimental validation in vitro. *J Oral Maxillofac Surg* 57: 690-694, 1999.

91. Challis D, Gratacos E, Deprest JA. Cord occlusion techniques for selective termination in monozygotic twins. *J Perinat Med.* 1999;27(5):327-38.
92. Chandrakasan G, Rutka J, Stern R. Hyaluronic acid stimulates collagen synthesis and levels of type III collagen in cultures of human fibroblasts. *J Cell Biol* 1986; 103: 252.
93. Chatzigeorgiou K, Theodoridis T, Efstratiou I, Athanasiadis A, Zepiridis L, Tzeveleki F, Tarlatzis B. Strangulation of the umbilical cord by an amnion band - a rare cause of intrauterine demise: a case report. *Cases J.* 2009 Nov 29;2:9108.
94. Chen PK, Wu J, Hung KF et al.: Surgical correction of submucous cleft palate with Furlow palatoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 97(6):1136-49. 1996.
95. Cheng AT, Corke M, Loughran-Fowlds A, Birman C, Hayward P, Waters KA. Distraction osteogenesis and glossopexy for Robin sequence with airway obstruction. *ANZ J Surg.* 2011 May;81(5):320-5.
96. Chervenak FA, McCullough LB, Birnbach DJ: Ethical issues in fetal surgery research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2004; 18(2):221–230.
97. Chervenak FA and McCullough LB. Ethics of Fetal Surgery. *Clinical Perinatology*, 36 (2009): 237–46.
98. Cho BC. Unilateral Complete Cleft Lip and Palate Repair Using Lip Adhesion Combined with a Passive Intraoral Alveolar Molding Appliance: Surgical Results and the Effect on the Maxillary Alveolar Arch . *Plast Reconstr Surg* 117: 1510, 2006.
99. Chisholm CA, Heider AL, Kuller JA, von Allmen D, McMahan MJ, Chescheir NC. Prenatal diagnosis and perinatal management of fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Perinatol.* 1999;16(1):47-50.
100. Christ JE, Meininger MG. Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68(6):854–9.
101. Christ JE, Meininger JG: Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. *Plast Reconstr Surg* 68:854, 1991.
102. Christiansen EL, Thompson JR, Kopp S: Intra- and inter-observer variability and accuracy in the determination of linear and angular measurements in computed tomography. An in vitro and in situ study on human mandibles. *Acta Odontol Scand* 44: 221–229, 1986.
103. Clark TJ, Martin WL, Divakaran TG, Whittle MJ, Kilby MD, Khan KS.: Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis: *Obstet Gynecol.* 2003 Aug;102(2):367-82.
104. Close B. et al. Recomendaciones para la eutanasia de los animales de experimentación: parte 2. (1997) *Laboratory Animals* 31(1):1-32
105. Coakley Fergus V MB BCh, Hricak H MD, Filly R A MD, Barkovich A J MD, Harrison M R MD. Complex fetal disorders: Effect on MR imaging on management. Preliminary clinical experience. *Radiology* 1999; 213: 691- 696.
106. Coakley FV. Role of magnetic resonance imaging in fetal surgery. *Top Magn Reson Imaging.* 2001 Feb;12(1):39-51.
107. Cohen SR, Corrigan M, Wilmot J, Trotman CA. Cumulative operative procedures in patients aged 14 years and older with unilateral or bilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96:267-271.

108. Cole TM III. Historical note: early anthropological contributions to “geometric morphometrics”. *Am J Phys Anthropol.* 1996;101: 291–296.
109. Colwell AS, Phan TT, Kong W, et al. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1387–1390.
110. Colwell AS, Longaker MT, Lorenz HP. Mammalian fetal organ regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2005;93: 83–100.
111. Colwell AS, Krummel TM, Longaker MT, et al. An in vivo mouse excisional wound model of scarless healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:2292–2296.
112. Contreras V, Carrasco-Labra A, Andrews N, Brignardello-Petersen R, Pantoja R. Estudio transversal de la desviación del tabique nasal en las fisuras unilaterales operadas. *Cir Pediatr.* 2012 Apr;25(2):75-7.
113. Converse JM, Hogan VM, McCarthy JG. Cleft lip and palate. In: Converse JM, editor. *Reconstructive Plastic Surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1977. p. 1930.
114. Companioni A, Rodríguez M, Días-Villegas V, Otaño R. Bosquejo histórico de la cefalometría radiográfica. *Rev Cubana Estomatol* 2008,v.45 n.2
115. Coolen NA, Schouten KC, Middelkoop E, Ulrich MM. Comparison between human fetal and adult skin. *Arch Dermatol Res.* 2010 Jan;302(1):47-55.
116. Copeland ML, Bruner JP, Richards WO, Sundell HW, Tulipan NB. A model for in utero endoscopic treatment of myelomeningocele. *Neurosurgery* 1993;33:542–5.
117. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79:42-7.
118. Cromack DT, Spon MB, Roberts AB et al. Transforming growth factor beta levels in rat wound chambers. *J Surg Res* 1987; 42: 622-8.
119. Crombleholme TM, Dirkes K., Whitney TM, et al: Amniotic band syndrome in fetal lambs. *J Pediatr Surg* 1995, 30:974-978.
120. Crombleholme TM. The treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2003 Aug;12(3):175-81.
121. Curran PF, Jelin EB, Rand L. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 145-50.
122. Cutting, C., and Grayson, B. Presurgical nasoalveolar orthopedic molding in primary correction of the nose, lip, and alveolus of infants born with unilateral and bilateral clefts. *Cleft Palate Craniofac. J.* 37: 528, 2000.
123. Dang, Ting K, Soo C et al. Clinical fetal wound healing. *Curr Persp Plast Surg* 2003; 30: 13-23.
124. Dang C, Beanes SR, Soo C et al. A high ratio of TGF-33 to TGF-31 expression in wounds is associated with scarless repair. *Wound Repair Regener* 2001; 9: 153.
125. Dang CM, Beanes SR, Soo C et al. Decreased expression of fibroblast and Keratinocyte growth factor isoforms and receptors during scarless repair. *Plast Reconstr Surg* 2003 May;111(6):1969-79.

126. Daskalogiannakis J. and Mehta M. The Need for Orthognathic Surgery in Patients With Repaired Complete Unilateral and Complete Bilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2009, 46; 5: 498-502.
127. Da Silva Filho, Lauris RC, Capelozza L Filho, Semb G. Craniofacial Morphology in Adult Patients with Unoperated Complete Bilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1998 35:2, 111-119
128. Da Silva Freitas R, Bertoco Alves P, Shimizu GK, Schuchovski JF, Lopes MA, Maluf I Jr, Forte AJ, Alonso N, Shin J. Beyond Fifty Years of Millard's Rotation-Advancement Technique in Cleft Lip Closure: Are There Many "Millards"? *Plast Surg Int.* 2012;art ID: 731029, 1-4.
129. Davis PJ, Firmin RK, Manktelow B, Goldman AP, Davis CF, Smith JH, Cassidy JV, Shekerdeman LS: Long-term outcome following extracorporeal membrane oxygenation for congenital diaphragmatic hernia: the UK experience. *J Pediatr* 2004; 144(3): 309-15.
130. DeCou JM, Jones DC, Jacobs HD, Touloukian RJ. Successful ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure for congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS) owing to laryngeal atresia. *J Pediatr Surg.* 1998 Oct;33(10):1563-5.
131. DeLuke DM, Marchand A, Robles EC, Fox P. Facial growth and the need for orthognathic surgery after cleft palate repair: literatura review and report of 28 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55: 694–698.
132. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM: Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417-26.
133. Denk MJ, Magee WP: Cleft palate closure in the neonate: Preliminary report. *Cleft Palate Craniofac J* 33:57, 1996.
134. Denk MJ : Topics in pediatric plastic surgery. *Pediatr Clin North Am* 45(6):1479-1505, 1998.
135. Denny A, Amm C. New Technique for Airway Correction in Neonates with Severe Pierre Robin Sequence. *J Pediat* 2005, 147;1:97-101.
136. Deprest JA, Luks FI, Vandenberghe K. A sheep model for fetal surgery through intra-uterine video-endoscopy. *Gynaecol Endosc* 1993;2:108 [abstract].
137. Deprest JA, Luks FI, Peers KH, Vandenberghe K, Lerut TE, Brosens IA, et al. Intrauterine endoscopic creation of urinary tract obstruction in the fetal lamb: a model for fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(5):1422–6.
138. Deprest JA, Luks FI, Peers KH, Vandenberghe K, D’Olieslager J, Van Ginderdeuren R, et al. Intra-uterine exposure to video-endoscopic light in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:427 [abstract].
139. Deprest JA, Van Schoubroeck D, Evrard VA, Flageole H, Van Ballaer P, Vandenberghe K. Fetoscopic Nd:YAG laser coagulation for twin–twin transfusion syndrome in cases of anterior placenta. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(Suppl 4):S9.
140. Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. Operative fetoscopy: new perspective in fetal therapy ?. *Prenat Diagn* 1997; 17 (13): 1247-60.
141. Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EA. Tracheal alterations following in utero endoluminal obstruction in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S87 [abstract].

142. Deprest JA, Van Ballaer PP, Evrard VA, Peers KH, Spitz B, Steegers EA, et al. Experience with fetoscopic cord ligation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81(2): 157–64.
143. Deprest J, Gratacos E, Witters I et al: Laser coagulation of superficial vascular anastomoses in twin to twin transfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 285-6.
144. Deprest JA, Wu J, Yamamoto H, Papadopoulos NA, Gratacos E, Evrard V, et al. Temporary tracheal occlusion in the fetal lamb with congenital diaphragmatic hernia does not cause overshooting lung growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1):179.
145. Deprest JA, Luks FI, Peers KH, D'Olieslager J, Van Ginderdeuren R. Natural protective mechanisms against endoscopic white-light injury in the fetal lamb eye. *Obstet Gynecol* 1999;94(1):124–7.
146. Deprest JA, Papadopoulos NA, Decaluwe H, Yamamoto H, Lerut TE, Gratacos E. Closure techniques for fetoscopic access sites in the rabbit at mid-gestation. *Mol Hum Reprod* 1999;14(7):1730–4.
147. Deprest JA, Audibert F, Van Schoubroeck D, et al: Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 340-5.
148. Deprest J, L. Lewi, E. Gratacos, J. Jani, E. Carreras, D. Timmerman, D. Van Schoubroeck: Selective fetocide in monochorionic twins. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003, 22, S1: 59-60.
149. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH and the FETO Task Group: J. Jani, D. Van Schoubroeck, M. Vandeveldde, H. Devlieger, K. Allegaert, T. Lerut, W. Coosemans (Belgium); E. Carreras, S. Salcedo, N. Toran, J.L. Peiro, V. Martinez, L. Cabero (Spain); L. Geerts, H. Vandecruys, A. Greenough, S. Patel, M. Davenport (UK): Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2):121-6.
150. Devani P, Watts R, Markus AF: Speech outcome in children with cleft palate: aerophonoscope assesment of nasal emission. *J Craniomaxillofac Surg* 27(3): 180-6, 1999.
151. Devlieger R, Deprest JA, Gratacos E, Pijnenborg R, Leask R, Riley SC. Matrix metalloproteinases -2 and -9 and their endogenous tissue inhibitors in fetal membrane repair following fetoscopy in a rabbit model. *Mol Hum Reprod* 2000;6(5):479–85.
152. Devlieger R, Gratacos E, Wu J, Verbist L, Pijnenborg R, Deprest JA. An organ-culture for in vitro evaluation of fetal membrane healing capacity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(1):145–50.
153. De Santis M, Masini L, Noia G, Cavaliere AF, Oliva N, Caruso A. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: antenatal ultrasound findings and fetal-neonatal outcome. Fifteen years of experience. *Fetal Diagn Ther.* 2000 Jul-Aug;15(4):246-50.
154. Di Benedetto, S. M. Enfoque histórico de la estética facial. *Rev Odontol. Interdisc.* 2005;VI(6):19-21.
155. Djordjevic J, Toma AM, Zhurov AI, Richmond S. Three-dimensional quantification of facial symmetry in adolescents using laser surface scanning. *Eur J Orthod.* 2011 Jul 27 [Epub ahead of print].
156. Dodson T, Schmidt B, Longaker M, Kaban L: Foetal cleft lip repair in rabbits: postnatal facial growth after repair. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 603–611, 1991
157. Dodson TB, Schmidt B, Longaker MT, Kaban LB. Fetal cleft lip repair in rabbits: postnatal facial growth after repair. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49(6):603–11.

158. Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Catte LD, Klaritsch P, Mayer S, Beck V, Debeer A, Gratacos E, Nicolaides K, Deprest J. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 2008 Jul;28(7):581-91.
159. Dorf DS, Curtin JW: Early cleft palate repair and speech outcome. *Plast Reconstr Surg* 70:74, 1982.
160. Dorrance GM. The operative story of cleft palate. Philadelphia: Saunders; 1933.
161. Elliot JP, Urig MA, Clewell WH: Aggressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 537-40.
162. Eloff E, Tatagiba M, Samii M: Three-dimensional computed tomographic reconstruction: planning tool for surgery of skull base pathologies. *Comput Aided Surg* 3: 89–94, 1998.
163. Elmasalme F, Giacomantonio M, Clarke KD, Othman E, Matbouli S. Congenital cervical teratoma in neonates. Case report and review. *Eur J Pediatr Surg*. 2000 Aug;10(4):252-7.
164. Encinas JL, Soto C, García-Cabezas MA, Pederiva F, Garriboli M, Rodríguez R, Peiró JL, Carceller F, López-Santamaría M, Tovar JA. Brain malformations in the sheep model of myelomeningocele are similar to those found in human disease: preliminary report. *Pediatr Surg Int*. 2008. Dec;24 (12):1335-40.
165. Encinas JL, García-Cabezas MÁ, Barkovich J, Fontecha CG, Peiró JL, Soto GM, Borrell V, Reillo I, López-Santamaría M, Tovar JA, Farmer DL. Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery. *J Pediatr Surg*. 2011.
166. Erickson JD. Racial variations in the incidence of congenital malformations. *Ann Hum Genet* 1976;39:315-20.
167. Enriquez G, Cadavid L, Garcés-Iñigo E, Castellote A, Piqueras J, Peiró JL, Carreras E. Tracheobronchomegaly following intrauterine tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol*. 2012 Aug;42(8):916-22.
168. Estes JM, Whitby DJ, Lorenz HP, Longaker MT, Szabo Z, Adzick NS, et al. Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(5):743–6 [discussion 747–9].
169. Estes JM, MacGillivray TE, Hedrick MH, Adzick NS, Harrison MR. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 1992;27(8):950–4.
170. Estes JM, Szabo Z, Harrison MR. Techniques for in utero endoscopic surgery. A new approach for fetal intervention. *Surg Endosc* 1992;6(5):215–8.
171. Estes JM, Whitby DJ, Lorenz HP, Longaker MT, Szabo Z, Adzick NS, et al. Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(5):743-6.
172. Estes JM, MacGillivray TE, Hedrick MH, Adzick NS, Harrison MR. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 1992; 27 (8): 950-4.
173. Evans ML, Oberg KC, Kirsch W, Zhu YH, Hardesty RA. Intrauterine repair of cleft lip-like defects in lambs with a novel microclip. *J Craniofac Surg* 1995;6(2):126–31.
174. Evrard VA, Verbeke K, Peers KH, Luks FI, Lerut AE, Vandenberghe K, et al. Amnioinfusion with Hartmann's solution: a safe distention medium for endoscopic fetal surgery in the ovine model. *Fetal Diagn Ther* 1997;12(3): 188–92.

175. Faure JM, Captier G, Bäumlér M, Boulot P. Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):159-65
176. Farkas LG (1994) *Anthropometry of the head and face.* second ed. New York: Raven Press.
177. Fauza D. Tissue engineering: current state of clinical application. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:267–71
178. Ferguson M.W, Duncan J, et al. (2009). "Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies." *Lancet* 373(9671): 1264-1274.
179. Ferguson MWJ and Honig LS. Experimental fusion of the naturally cleft embryonic chick palate. *J Craniofac genet Dev Biol, Suppl 1:* 323-337.
180. Fernandez A, Marotta M, et al (2013) "Transforming growth factors in cleft palate development in a triamcinolone-induced fetal mice model". *Int J Dev Biol.* In press.
181. Fetal endoscopic ('Fetendo') surgery: the relationship between insufflating pressure and the fetoplacental circulation. *J Pediatr Surg* 1995;30(8):1165–8.
182. Flageole H, Evrard VA, Vandenberghe K, Lerut TE, Deprest JAM. Tracheoscopic tracheal occlusion in the ovine model: possible application in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997;32(9):1328–31.
183. Field LL, Ray AK, Marazita ML: Transforming growth factor alpha: A modifying locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Hum Genet* 2:159, 1994.
184. Finer NN: Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5: 289-297.
185. Fisher DM, Lo LJ, Chen YR, Noordhoff MS: Three-dimensional computed tomographic analysis of the primary nasal deformity in 3-month-old infants with complete unilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 103: 1826–1834, 1999.
186. Flake AW. Fetal sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg.* 1993 May;2(2):113-20.
187. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1059-66.
188. Fogh-Anderson P. Incidence of cleft lip and palate; constant or increasing? *Acta Chir Scand* 1961;122:106-11.
189. Fontecha CG, Peiró JL, Aguirre M, Soldado F, Paz P, Oria M, Torán N, Martínez-Ibáñez V. The effect of prenatal treatment with steroids and preterm delivery in a model of myelomeningocele on the rabbit foetus. *Pediatr Surg Int.* 2007 May;23(5):425-9.
190. Fontecha CG, Peiro JL, Aguirre M, Soldado F, Añor S, Fresno L, Martínez-Ibañez V. Inert patch with bioadhesive for gentle fetal surgery of myelomeningocele in a sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Oct;146(2):174-9.



191. Fontecha CG, Aguire M, Soldado F, Peiró JL, Toran N, Vidal N, Martinez V. Effects of birth advancement in Chiari malformation in a surgical myelomeningocele model in rabbits. *J Pediatr Surg*. 2010 Mar;45(3):594-9.
192. Fontecha CG, Peiró JL, Sevilla J, Aguirre M, Soldado F, Fresno L, Fonseca C, Chacaltana A, Martinez V. Fetoscopic coverage of experimental myelomeningocele in sheep using a patch with surgical sealant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Jun;156(2):171-6. Epub 2011 Feb 25.
193. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in a multiethnic population, Hawaii, 1986-2000. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:622-8.
194. Fortunato S, Lombardo S, Dantrell J, Ismael S. Intrauterine laser ablation of a fetal cystic adenomatoid malformation with hydrops: the application of minimally invasive surgical techniques to fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: S84.
195. Franca C, Levin-Plotnik D, Sehgal V, Chen GT, Ramsey RG: Use of three-dimensional spiral computed tomography imaging for staging and surgical planning of head and neck cancer. *J Digit Imaging* 13: (Suppl. 1), 24-32, 2000.
196. Fraser FC: The genetics of cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 22:336, 1970.
197. Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, et al. Long-term outcomes in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 1999; 345:374.
198. Fries MH, Goldberg JD, Golbus MS. Treatment of acardiac- acephalus twin gestations by hysterotomy and selective delivery. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):601-4.
199. Furlow LT Jr: Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg* 78-724, 1986.
200. Gallot D, Laurichesse H, Lemery D. Selective fetocide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Nov;22(5):484-8.
201. Garcia AM, Morgan WM III, Bruner JP. In utero decompression of a cystic grade IV sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther*. 1998 Sep-Oct;13(5):305-8.
202. García Romero R, Martín de Vicente C, Gracia Cervero E, Gros Esteban D, Ureña Hornos T, Labarta Aizpun JI, et al. Cleft palate and cleft lip. Clinical review. *Cir Pediatr* 2004;17:171-4.
203. Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury JF, Asan M. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 201-211.
204. Genz HJ. Die Behandlung des vorzeitigen Blasensprungs durch Fibrinklebung [The treatment of the preterm rupture of the membranes with fibrin sealant]. *Med Welt* 1979; 30(42):1557-9.
205. Georgiade, N. G., and Latham, R. A. Maxillary arch alignment in the bilateral cleft lip and palate infant using the pinned coaxial screw appliance. *Plast. Reconstr. Surg*. 56: 52, 1975.
206. Georgiade, N. G., Mladick, R. A., and Thorne, F. L. Positioning of the premaxilla in bilateral cleft lips by pinning and traction. *Plast. Reconstr. Surg*. 240: 41, 1968.
207. Ghi T, Tani G, Savelli L, Colleoni GG, Pilu G, Bovicelli L. Prenatal imaging of facial clefts by magnetic resonance imaging with emphasis on the posterior palate. *Prenat Diagn*. 2003 Dec 15;23(12):970-5.
208. Gibson T. Gustav Simon (1824-1876): Simonart (s)(z) of the band? *Br J Plast Surg*. 1977a;30:255-260.

209. Gibson T. Pierre-Joseph Cecilien Simonart (1816–1846) and his intrauterine bands. *Br J Plast Surg*. 1977b;30:261–262.
210. Ginsberg NA, Applebaum M, Rabin SA, Caffarelli MA, Kuuspalu M, Daskal JL, et al. Term birth after midtrimester hysterotomy and selective delivery of an acardiac twin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(1):33–7.
211. Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post- amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol* 1989;74: 745–7.
212. Goldstein JA, Posnick JC, Wells MD, Slate RK, Thorner PS. An assessment of postnatal growth after in utero long bone osteotomy with fixation. *Plast Reconstr Surg* 1994;94(1): 160–6.
213. Goley MR, Clewell WH, Finberg HJ, Mills MD. Use of the Foley Cordostat grasping device for selective ligation of the umbilical cord of an acardiac twin: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 212–214.
214. G McLorie, W Farhat, A Khoury, D Geary, and G Ryan: Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol* 2001; 166(3): 1036-40.
215. González R. Dezerega V, Vasquez R. Contribución de la ecografía rutinaria en el período 22 a 26 semanas al diagnóstico de anomalías congénitas. experiencia de 2 años, en 1162 ecografías. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(5): 289-295.
216. Good PM, Mulliken JB, Padwa BL. Frequency of Le Fort I osteotomy after repaired cleft lip and palate or cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44:396–401.
217. Gordon AD, Karmacharya J, Herlyn M et al. Scarless wound healing induced by adenoviral-mediated over expression of interleukine 10. *Surg Forum* 2001; 52: 658-9.
218. Gorgu M, Erdogan B, Akoz T, Kosar U, Dag F: Three-dimensional computed tomography in evaluation of ankylosis of the temporomandibular joint. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 34: 117–120, 2000
219. Gorlin, R., Cohen, M., & Levin, S. (1990). *Syndromes of the head and neck* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
220. Gosain AK, Conley SF, Marks S, et al.: Submucous cleft palate: diagnostic methods and outcomes of surgical treatment. *Plast Reconstr Surg* 97(7):1497-509, 1996.
221. Graf JL, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Harrison MR. Successful fetal sacrococcygeal teratoma resection in a hydropic fetus. *J Pediatr Surg*. 2000 Oct;35(10):1489-91.
222. Grannum PA, Copel JA. Invasive fetal procedures. *Radiol Clin North Am* 1990;28(1):217–26.
223. Gratacos E, Yamamoto H, Papadopoulos NA, Adriaenssens T, Philips T, Lerut TA, et al. The mid-gestational rabbit as a model for the creation of membrane defects after needle fetoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(5):1263–7.
224. Gratacos E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92(1):151-9.
225. Gratacos E, Carreras E, Becker J, Ruiz C, Higuera T, Llubra E, Delgado J, Perapoch J, Cabero LI. Fetoscopia y coagulación láser en transfusión feto-fetal: resultados y evolución neonatal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2003 ; 46: 340-347.

226. Grayson BH, Santiago PE: Presurgical orthopedics for cleft lip and palate. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (eds): *Grabb and Smith Plastic Surgery*, ed 5, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, p 237.
227. Grayson, B. H., Santiago, P. E., Brecht, L. E., and Cutting, C. B. Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac. J.* 36: 486, 1999.
228. Habel A, Sell D, Mars M: Management of cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 74:360-366, 1996.
229. Habib Z: Genetic counseling and genetics of cleft lip and cleft palate. *Obstet Gynecol Survey* 33:441, 1978.
230. Hafner E, Sterniste W., Scholler J., et al.: Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat. Diagn.* 17, 51-58 (1997).
231. Hallgrímsson B, Willmore K, Dorval C, Cooper DML. Craniofacial Variability and Modularity in Macaques and Mice. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* 302B:207–225, 2004.
232. Hallock GG. In utero cleft lip repair in A/J mice. *Plast Reconstr Surg* 1985;75(6):785–90.
233. Hallock GG. In utero cleft lip repair in A/J mice. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:785–790.
234. Hallock GG, Rice DC, McClure HM. In utero lip repair in the rhesus monkey: an update. *Plast Reconstr Surg* 1987;80(6): 855–8.
235. Hallock GG. In utero cleft lip repair in A/J mice. *Plast Reconstr Surg* 1985;75(6):785–90.
236. Sullivan WG. In utero cleft lip repair in the mouse without an incision. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(5):723–30 [discussion 731–2].
237. Hallock GG, Merkel JR, Rice DC et al. The ontogeny transition of collagen deposition in rat skin. *Ann Plast Surg* 1993; 30: 239-43.
238. Harrison MR, Bjordal RI, Langmark F, Knutrud O: Congenital diaphragmatic hernia: the hidden mortality. *J Pediatr Surg* 1978; 13(3): 227-30.
239. Harrison MR, Anderson J, Rosen MA, Ross NA, Hendrick AG. Fetal surgery in the primate I. Anesthetic, surgical, and tocolytic management to maximize fetal-neonatal survival. *J Pediatr Surg* 1982;17(2):115–22.
240. Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, Goldberg JD, Rosen MA, Filly RA, Evans MI, Golbus MS: Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1582-4.
241. Harrison MR. Professional considerations in fetal treatment. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, editors. *The unborn patient*. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1991. p. 8–13.
242. Harrison MR, Adzick NS. The foetus as a patient. Surgical considerations. *Ann Surg* 1991;213(4):279–91 [discussion 277–8].
243. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, Jennings RW, Estes JM, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg* 1993; 28(10):1411-7.
244. Harrison MR. Fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4):1255–64.

245. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, Farrell JA, Filly RA, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: Response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 1996;31(10):1339-48.
246. Harrison MR, Mychaliska GB, Albanese CT, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, Sandberg P, Levine AH, Lobo E, Filly RA.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*. 1998 Jul;33(7):1017-22.
247. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, Lee H, Filly RA, Farrell JA, Albanese CT: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*. 2003; 13;349(20):1916-24.
248. Harrison MR. The University of California at San Francisco Fetal Treatment Center: a personal perspective. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19(6): 513-24.
249. Harrison MR. Fetendo clip update. Personal communication at 23rd Annual Meeting of the International Fetal Medicine and Surgery Society, Charleston, SC, USA, March 14–17; 2004.
250. Hata T, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Kimura K Real-time 3-D sonographic observation of fetal facial expression. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Aug;31(4):337-40).
251. Hening J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986;3:823-33.
252. He T, Friede H, Kiliaridis S. Macroscopic and roentgenographic anatomy of the skull of the ferret (*Mustela putorius furo*). *Lab Anim* 2002;36:86—96.
253. He T, Kiliaridis S. Craniofacial growth in the ferret (*Mustela putorius furo*)-a cephalometric study. *Archives of Oral Biology* (2004) 49, 837—848.
254. Hecher K, Hackeloer BJ. Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet* 1996; 347(1999):470.
255. Hecher K, Hackeloer BJ, Ville Y. Umbilical cord coagulation by operative microendoscopy at 16 weeks' gestation in an acardiac twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 130–132.
256. Hecker K, Plath H, Bregenzer T et al: Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717-24.
257. Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, Flake AW, Harrison MR, Adzick NS: Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg*.1994 Feb;29(2):271-4.
258. Hedrick MH, Estes JM, Sullivan KM, et al. Plug the lung until it grows (PLUG): a new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg* 1994; 29(5): 612-7.
259. Hedrick MH, Rice HE, Vander Wall KJ, Adzick NS, Harrison MR, Siebert J, et al. Delayed in utero repair of surgically created fetal cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1996;97(5):900–5.
260. Hedrick MH, Longaker MT, Harrison MR. A fetal surgery primer for plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(6):1709–29.

261. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Howell LJ, Johnson MP, Wilson RD, Adzick NS.: History of fetal diagnosis and therapy: Children's Hospital of Philadelphia experience. *Fetal Diagn Ther* 2003;18(2): 65-82.
262. Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, et al: Intrauterine repair of experimental surgically created myelomeningocele. *Neurosurg* 1993; 32: 1005-1010.
263. Hildebolt CF, Vannier MW, Knapp RH: Validation study of skull three-dimensional computerized tomography measurements. *Am J Phys Anthropol* 82: 283–294, 1990.
264. Hill L, Kislak S, Jones N: Prenatal diagnosis of a forearm constriction band. *J Ultrasound Med* 1998, 7:293–295.
265. Hirschl RB, Philip WF, Glick L, Greenspan J, Smith K, Thompson A, Wilson J, Adzick NS. : A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):283-9.
266. Hixon EH: Cephalometrics and longitudinal research. *Am J Orthod* 46: 36–42, 1960.
267. Hogan VM: A biased approach to the treatment of velopharyngeal incompetence. *Clin Plast Surg* 2:319, 1975.
268. Höhne K, Pflessner B, Pommert A, Riemer M, Schiemann T, Schubert R, Tiede U: A new representation of knowledge concerning human anatomy and function. *Nat Med* 1: 506–511, 1995.
269. Holmes N, Harrison M.R, Baskin L.S: Fetal Surgery for Posterior Urethral Valves: Long-Term Postnatal Outcomes. *Pediatrics* 2001; 108: 7.
270. Holzgreve W, Mahony BS, Glick PL, Filly RA, Harrison MR, Delorimier AA, Holzgreve AC, Muller KM, Callen PW, Anderson RL, et al. Sonographic demonstration of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn*. 1985 Jul-Aug;5(4):245-57.
271. Holzgreve W. Endoskopie in pränataler diagnose und therapie [endoscopy in prenatal diagnosis and therapy]. *Z Kinderchir* 1988;(Suppl I):6–7.
272. Hounsfield GN. Computed medical imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1980;4:665–674.
273. Housley HT, Graf JL, Lipshultz GS, Calvano CJ, Harrison MR, Farmer DL, et al. Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:275–9.
274. Hubbard AM, Crombleholme TM. Anomalies and malformations affecting the fetal/neonatal chest. *Semin Roentgenol*. 1998 Apr;33(2):117-25.
275. Hubbard AM, Crombleholme TM, Adzick NS. Prenatal MRI evaluation of giant neck masses in preparation for the fetal exit procedure. *Am J Perinatol*. 1998 Apr;15(4):253-7.
276. Hubbard AM, Harty P. Prenatal magnetic resonance imaging of fetal anomalies. *Seminars in Roentgenology* 1999; 1: 41-47.
277. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, Coleman BG, Howell LJ, Haselgrove JC, Mahboubi S. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):43-8.
278. Hubbinont C, Bernard P, Pirot N et al: Twin- twin transfusion syndrome: treatment by amniodrenage and septostomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 141-4.

279. Huhn EA, Jannowitz C, Boos H, Papadopoulos MA, Zeilhofer HF, Henke J, et al. Fetale Wundheilung: Aktueller Stand und neue Perspektiven [Fetal wound healing: current status and new perspectives]. *Der Chirurg* 2004;5: 498–507.
280. Weinreb JC, Lowe TW, Santos-Ramos R, et al. Magnetic resonance imaging in obstetric diagnosis. *Radiology* 1985;154:157-61.
281. Huston, K., Saperstein, G., Steffen, D., Millar, P., Lauvergne, J.J., 2000. Clinical, pathological and other visible traits loci except coat colour (category 2). In: Lauvergne, J.J., Dolling, C.H.S., Millar, P. (Eds.), *Mendelian Inheritance in Cattle 2000 – EAAP 101*. Wageningen, Wageningen Press, pp. 216–230.
282. Igawa HH, Nishizawa N, Sugihara T, Inuyama Y. A fiberscopic analysis of velopharyngeal movement before and after primary palatoplasty in cleft palate infants. *Plast Reconstr Surg*, 102(3):668-74 1998.
283. Ivascu FA, Hirschl RB. New approaches to managing congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2004;28(3):185-98.
284. Jackson IT: Sphincter pharyngoplasty. *Clin Plast Surg* 12:711, 1985.
285. Jani J, Gratacós E, Greenough A, Peiró JL, Benachi A, Harrison M, Nicolaides K, Deprest J; FETO Task Group. Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Dec;48(4):910-22.
286. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1646-50.
287. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007, 30: 67–71.
288. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martinez JM, Gucciardo L, Cruz R, Deprest JA. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Sep;34(3):304-10.
289. Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovic A, Sellars M, Nicolaides KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn*. 2011 Jul;31(7):699-704.
290. Jara L, Blanco R, Chiffelle I, et al.: Evidence for an association between RELPs at the transforming growth factor: Alpha locus and non-syndromic clef lip/palate in a South American population. *Am J Hum Genet* 56:339, 1995.
291. Jennings RW, Adzick NS, Longaker MT, Lorenz HP, Estes JM, Harrison MR. New techniques in fetal surgery. *J Pediatr Surg* 1992;27(10):1329–33.
292. Jennings RW, Adzick SN, Longaker MT, Lorenz HP, Harrison MR. Radiotelemetric fetal monitoring during and after open fetal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176: 59–64.
293. Jennings RW, Adzick JR, Longaker MT et al. Ontogeny of fetal sheep polymorphonuclear leukocyte phagocytosis. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 853-5.
294. Johnson MP, Corsi P, Bradfield W, et al. Sequential urinalysis improves evaluation of fetal renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:59.

295. Johnson JWC, Egermaan RS, Moorhead J. Cases with ruptured membranes that reseal. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1024–32.
296. Johnson MP, Bukowski TP, Reitleman C, et al. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: A new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:177.
297. Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ, Hedrick HL, Wilson RD, Adzick NS. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):482-7.
298. Jones MC: Facial clefting: Etiology and developmental pathogenesis. *Clin Plast Surg* 1993 20:599,
299. Jones MC. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: experiences in Southern California. *Cleft Palate Craniofac J*. 1999 Mar;36(2):107-9.
300. Jouannic JM, Dommergues M, Auber F, Bessis R, Nihoul-Fekete C, Dumez Y. Successful intrauterine shunting of a sacrococcygeal teratoma (SCT) causing fetal bladder obstruction. *Prenat Diagn*. 2001 Oct;21(10):824-6. *J Thorac Imaging*. 2001 Oct;16(4):196-206. Review.
301. Kaban LB, Dodson TB, Longaker MT, Stern M, Umeda H, Adzick S. Fetal cleft lip repair in rabbits: long-term clinical and cephalometric results. *Cleft Palate Craniofac J* 1993; 30(1):13–21.
302. Kalache KD, Masturzo B, Pierro A, Peebles D, Chitty LS.
303. Prenatal evaluation of fetal neck masses in preparation for the EXIT procedure: the value of pulmonary Doppler ultrasonography (PDU). *Prenat Diagn*. 2001 Apr;21(4):308-10.
304. Kalanzi E W, Gian L Gatti, A Massei.. The Role Of Lip Adhesion In The Treatment Of Cleft Lips. *East and Central African Journal of Surgery* 9 ;2:61-66, 2004.
305. Kallen K: Maternal smoking and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 34:11, 1997.
306. Kalokairinou E. Enhancing technologies: transformatio ad quod optimum? *J Int Bioethique*. 2011 Sep-Dec;22(3-4):175-189.
307. Kamata S, Imura K, Kubota A, et al. Operative management for sacrococcygeal teratoma diagnosed in utero. *J Pediatr Surg*. 2001 Apr;36(4):545-8.
308. Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Kawai Y, Ando H. Thoracoscopic lobectomy for congenital cystic lung diseases in neonates and small infants. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 361-5.
309. Kantor ML, Phillips CL, Proffit WR. Subtraction radiography to assess reproducibility of patient positioning in cephalometrics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1993;104:350–354.
310. Kathary N, Bulas DI, Newman KD, Schonberg RL. MRI imaging of fetal neck masses with airway compromise: utility in delivery planning. *Pediatric Radiol* 2001 Oct; 31 (10):727-31.
311. Kau CH, Kamel SG, Wilson J, Wong ME (2011) New method for analysis of facial growth in a pediatric reconstructed mandible. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 139(4): 285–290.
312. Kawamata A, Fujishita M, Nagahara K, Kanematu N, Niwa K, Langlais RP: Three-dimensional computed tomography evaluation of postsurgical condylar displacement after mandibular osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 371–376, 1998.
313. Kawamata A, Fujishita M, Arijji Y, Arijji E: Three-dimensional computed tomographic evaluation

of morphologic airway changes after mandibular setback osteotomy for prognathism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 278–287, 2000.

314. Kay S, Khalife S, Laberge JM, Shaw K, Morin L, Flageole H. Prenatal percutaneous needle drainage of cystic sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg*. 1999 Jul;34(7):1148-51.

315. Kazan-Tannus JF, Levine D, McKenzie C, Lim KH, Cohen B, Farrar N, Busse RF, Mulliken JB. Real-time magnetic resonance imaging aids prenatal diagnosis of isolated cleft palate. *J Ultrasound Med*. 2005 Nov;24(11):1533-40.

316. Kemp C, Thiele H, Dankof A, Schmidt G, Lauster C, Fernahl G, Lauster R. Cleft lip and/or palate with monogenic autosomal recessive transmission in Pyrenees shepherd dogs. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009 Jan;46(1):81-8.

317. Kernahan DA: On cleft lip and palate classification. *Plast Reconstr Surg* 51:578, 1973.

318. Keswani S.G, Johnson M.P, Adzick N.S, Hori S, Howell L.J, Wilson R.D, Hedrick H., Flake A.W, Crombleholme T.M: In Utero Limb Salvage: Fetoscopic Release of Amniotic Bands for Threatened Limb Amputation. *J Pediatr Surg* 2003, 38:848-851.

319. Kitano Y, Adzick NS. New developments in fetal lung surgery. *Curr Opin Pulm Med* 1999 Nov;5(6):383-9.

320. Kitano Y, Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for life-threatening fetal malformations. *Semin Perinatol*. 1999 Dec;23(6):448-61.

321. Kitaura H, Yonetsu K, Kitamori H, Kobayashi K, Nakamura T. Standardization of 3-D measurements for length and angles by matrix transformation in the 3-D coordinate system. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37:349–356.

322. K Osaka, T Tanimura, A Hirayama, and S Matsumoto: Myelomeningocele before birth. *J Neurosurg*, November 1, 1978; 49(5): 711-24.

323. Kragtkov J, Bosch C, Gyldensted C, Sindet-Pedersen S: Comparison of the reliability of craniofacial anatomic landmarks based on cephalometric radiographs and three-dimensional CT scans. *Cleft Palate Craniofac J* 34: 111–116, 1997

324. Kurjak A, Stanojevic M, Azumendi G, Carrera JM. The potential of four-dimensional (4D) ultrasonography in the assessment of fetal awareness. *J Perinat Med*. 2005;33(1):46-53.

325. K Tsao and CT Albanese: Prenatal therapy for obstructive uropathy. *World J Surg* 2003; 27(1): 62-7.

326. Kyrkanides S, Bellohusen R, Subtelny JD. Skeletal asymmetries of the nasomaxillary complex in noncleft and postsurgical unilateral cleft lip and palate individuals. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995; 32 (5): 428-33.

327. Lane AL. Human fetal skin development. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:487–491.

328. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP: Morphology of isolated cleft palate in children, including Robin sequence, treated with one or two-stage operations. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 32(2):193-201, 1998.

329. Larsen ME, Larsen JW, Hamersley SL, McBride TP, Bahadori RS. Successful management of fetal cervical teratoma using the EXIT procedure. *J Matern Fetal Med*. 1999 Nov-Dec;8(6):295-7.

330. Larson et al. Scarless Fetal Wound Healing- A Basic Science Review. 2010.



331. Latham, R. A., Kusy, R. P., and Georgiade, N. G. An intraorally activated expansion appliance for cleft palate infants. *Cleft Palate J.* 13: 253, 1976.
332. Lavery H.G., Wakefield L.M, et al. (2009). "TGF-beta3 and cancer: a review." *Cytokine & growth factor reviews* 20(4): 305-317.
333. Lawes INC, Andrews PLR. Variation of the ferret skull (*Mustela putorius furo L.*) in relation to stereotaxic landmarks. *J Anat* 1987;154:157—71.
334. Lee TJ: Upper lip measurements at the time of surgery and follow-up after modified rotation-advancement flap repair in unilateral cleft lip patients. *Plast Reconstr Surg* 104(4): 911-15, 1999.
335. Lemery DJ, Vanlieferingham P, Gary M, Finkeltin J, Beaufort AM. Fetal umbilical cord ligation under ultrasound guidance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 399–401.
336. Levine JP, Bradley JP, Shahinian HK, et al. Nasal expansion in the fetal lamb: a first step toward management of cleft nasal deformity in utero. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:761–767.
337. Levine D MD, Barnes PD MD, Edelman RR MD. Obstetric MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 609- 617.
338. Levine D: Magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2001, 13:572–578.
339. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003;229:51–61].
340. Levy RA. Three-dimensional craniocervical helical CT: is isotopic imaging possible? *Radiology.* 1995;197:645–648.
341. Lidra A.C, Romitti P.A, et al. (1998). "Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans." *American journal of human genetics* 63(2): 557-568.
342. Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Morgan MA, Kurth CD, Hubbard AM, Adzick NS. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):870-4.
343. Liechty KW, Crombleholme TM, Weiner S, Bernick B, Flake AW, Adzick NS. The ex utero intrapartum treatment procedure for a large fetal neck mass in a twin gestation. *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt 2):824-5.
344. Liechty KW, Adzic NS, Crombeholme TM. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 2000; 12: 671-6.
345. Lief S: Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol* 18, Oct 1999.
346. Liou, E. J., Subramanian, M., Chen, P. K. T., and Huang, C. S. The progressive changes of nasal symmetry and growth after nasoalveolar molding: A three-year follow-up study. *Plast. Reconstr. Surg.* 114, 2004.
347. Lischer BE. On new methods of diagnosing dentofacial deformities. *The International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography.* 1924; X(9):521-41.
348. Lisson JA, Kjaer I: Location of alveolar clefts relative to the incisive fissure. *Cleft Palate craniofac J* 34(4):292-6, 1997.

349. Longaker MT, Dodson TB, Kaban LB. A rabbit model for fetal cleft lip repair. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(7):714–9.
350. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, et al. Studies in fetal wound healing: VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990;25:63–9.
351. Longaker MT, Dodson TB, Kaban LB. A rabbit model for fetal cleft lip repair. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(7):714–9.
352. Longaker M, Kaban L: Fetal models for craniofacial surgery: cleft lip/palate and craniosynostosis. In: Adzick S, Longaker M (Eds.), *Fetal Wound Healing*. Elsevier Scientific Press, New York, pp. 95–125, 1991
353. Longaker MT, Adzick NS. The biology of fetal wound healing: a review. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(4):788–98.
354. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Kaban LB, Harrison MR. Fetal surgery for cleft lip: a plea for caution. *Plast Reconstr Surg* 1991;88(6):1087–92.
355. Longaker MT, Moelleken BR, Cheng JC, Jennings RW, Adzick NS, Mintonovich J, et al. Fetal fracture healing in a lamb model. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(2):161–71.
356. Longaker MT, Stern M, Lorenz P, Whitby DJ, Dodson TB, Harrison MR, et al. A model for fetal cleft lip repair in lambs. *Plast Reconstr Surg* 1992;90(5):750–6.
357. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MWJ, et al. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg*. 1994;219:65–72.
358. Lopoo JB, Goldstein RB, Lipshutz GS, Goldberg JD, Harrison MR, Albanese CT. Fetal pulmonary sequestration: a favorable congenital lung lesion. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4):567-71.
359. Lopoo JB, Hedrick HM, Chasen S, et al.: Natural history of fetuses with cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 103(1):34-8, 1999.
360. Lorenz HP, Longaker MT, Adzick NS. *Fetal Wound Healing*. New York: Elsevier; 1992.
361. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA, et al. Scarless wound repair: A human fetal skin model. *Development* 1992;114:253–259.
362. Lorenz HP, Sooc, Beanes SR et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue derived inhibitors in scarless wound healing. *Surg Forum* 2001; 52: 397-8.
363. Lowe T, Weinreb J, Santos-Ramos R, et al. Magnetic resonance imaging in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:629-33.
364. Luks FI, Deprest JA, Vandenberghe K, Brosens IA, Lerut T. A model for fetal surgery through intrauterine endoscopy. *J Pediatr Surg* 1994;29(8):1007–9.
365. Luks FI, Deprest J, Marcus M, Vandenberghe K, Vertommen JD, Lerut T, et al. Carbon dioxide pneumoamnio causes acidosis in fetal lamb. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9(2):105–9.
366. Luks FI, Deprest JA, Vandenberghe K, Laermans I, De Simpelaere L, Brosens IA, et al. Fetoscopy-guided fetal endoscopy in a sheep model. *J Am Coll Surg* 1994;178:609–12.

367. Luks FI, Deprest JA. Endoscopic fetal surgery: a new alternative? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;52:1–3.
368. Luks FI, Peers KH, Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Pediatr Surg* 1996;31(2):310–4.
369. Luks FI, Gilchrist BF, Jackson BT, Piasecki GJ. Endoscopic tracheal obstruction with an expanding device in a fetal lamb model: preliminary considerations. *Fetal Diagn Ther* 1996;11(1):67–71.
370. Luks FI, Deprest JA, Gilchrist BF, Peers KH, van der Wildt B, Steegers EA, et al. Access techniques in endoscopic fetal surgery. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7(3):131–4.
371. Luks FI, Deprest JA, Peers KH, Steegers EA, van der Wildt B. Gelatine sponge plug to seal fetoscopy port sites: technique in ovine and primate models. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):995–6.
372. Lupp B, Reinhardt M, Maus F, Hellige M, Feige K and Distl O. Right-sided cleft lip and jaw in a family of Vorderwald-Montbéliarde cattle. *The Veterinary Journal* 192 (2012) 520–522.
373. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Umbilical cord strangulation by an amniotic band resulting in a stillbirth. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Apr;34(2):255-7.
374. Mackool RJ, Gittes GK, Longaker MT. Scarless healing. The fetal wound. *Clin Plast Surg* 1998;25(3):357–65.
375. McComb H: Primary correction of unilateral cleft lip nasal deformity: A 10-year review. *Plast Reconstr Surg* 75:791, 1985.
376. McComb H: Primary repair of bilateral cleft lip nose: A 10-year review. *Plast Reconstr Surg* 77:701, 1986.
377. McComb H, Coghlan BA: Primary repair of the unilateral cleft lip nose: Completion of a longitudinal study. *Cleft Palate Craniofac J* 33:23, 1996.
378. Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing: Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds. *Ann Surg.*1971;174:511–520.
379. Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, Cohen MS, Howell LJ, Crombleholme TM, Flake AW, Adzick NS. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Dec;16(7):620-4.
380. Mailáth-Pokorný M, Worda C, Krámpf-Bettelheim E, Watzinger F, Brugger PC, Prayer D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Oct;36(4):445-51.
381. Maisels, D.O. Early orthopedic treatment of clefts of primary and secondary palates: surgeon's view. *Cleft Palate J.* 3: 76, 1966.
382. Mangels KJ, Tulipan N, Bruner JP, Nickolaus D. Use of bipedicular advancement flaps for intrauterine closure of myeloschisis. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:52–6.
383. Mangels KJ, Tulipan N, Tsao LY, Alarcon J, Bruner JP. Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:124–31.
384. Manning SM, Jennings R, Madsen JR. Pathophysiology, prevention, and potential treatment of

neural tube defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(1):6-14.

385. Marazita M.L. and Mooney M.P. (2004). "Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate." *Clin Plast Surg* 31(2): 125-140.

386. Marazita M.L, Murray J.C, et al. (2004). "Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35." *Am J Hum Genet* 75(2): 161-173.

387. Markus AF, Delaire J, Smith WP. Facial balance in cleft lip and palate. II. Cleft lip and palate and secondary deformities. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 30(5): 296-304.

388. Mars M, Plint DA, Houston WJB, Bergland O, Semb G. The Goslon Yardstick: a new system of assessing dental arch relationships in children with unilateral clefts of the lip and palate. *Br J Plast Surg* 1987;24:314-322.

389. Martelli-Júnior H, Bonan PR, Santos RC, Barbosa DR, Swerts MS, Coletta RD. An epidemiologic study of lip and palate clefts from a Brazilian reference hospital. *Quintessence Int* 2008;39:749-52.

390. Martín C, et al. Resonancia magnética fetal: técnica, aplicaciones y anatomía normal del feto. *Radiología* 2003;45(3):133-43.

391. McCallion RL, Ferguson MWJ. Fetal wound healing and the development of antiscarring therapies for adult wound healing. In: Clark RAF (ed). *The molecular and celular biology of wound repair.* Vol XXIII New York: Plenum Press; 1996: 561-600.

392. McNeil, C. K. Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *Dent. Rec.* 70: 126, 1950.

393. Mast BA, Diegelmann RF, Krumel TM et al. Hyaluronic acid modulates proliferation of collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix* 1993, 13: 441-6.

394. Matteson SR, Bechtold W, Philips C, Staab EV: A method for three-dimensional image reformation for quantitative cephalometric analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 47: 1053-1061, 1989.

395. Mayer A. Uber die Moglichkeit operativer Eingriffe beim lebenden Saugtierfetus [About the possibility of operative interventions by alive animal fetus]. *Zentralbl Gynäkol* 1918;42:773.

396. Mayr, B., Hofecker, G., Zach, E., Pilz, E., Themessl, H., Wöckl, F., Leitner, K., Stur, I, Schleger, W., 1979. Dominanter Erbgang von Lippenkieferspalt beim Rind. *Züchtungskunde* 51, 192-195.

397. McCallion RL, Ferguson MWJ. Fetal wound healing and the development of antiscarring therapies for adult wound healing. In: Clark RAF (ed). *The molecular and celular biology of wound repair.* Vol XXIII New York: Plenum Press; 1996: 561-600.

398. McNeil, C. K. Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *Dent. Rec.* 70: 126, 1950.

399. Mehrara BJ, Longaker MT. New developments in craniofacial surgery research. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36: 377-87.

400. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al: In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med* 1995; 1:342-347..

401. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al: Creation of myelomeningocele in utero: A model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1028-1033.

402. Meuli-Simmen C, Meuli M, Hutchins GM, Harrison MR, Buncke HJ, Sullivan KM, et al. Fetal reconstructive surgery: experimental use of the latissimus dorsi flap to correct myelomeningocele in utero. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(5):1007–11.
403. Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, Hutchins GM, Timmel GB, Harrison MR, et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg* 1996;31(3):397–402.
404. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Seller MJ, Harrison MR, Adzick NS: The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery. *J Pediatr Surg*. 1997 Mar;32(3):448-52.
405. Michejda M, Bacher J, Kuwabara T, Hodgen GD. In utero allogeneic bone transplantation in primates: roentgenographic and histological observations. *Transplantation* 1981;32(2):96–100.
406. Michejda M: Intrauterine treatment of spina bifida: Primate model. *Z Kinderchir* 1984; 39:259-261.
407. Midrio P, Grismondi G, Meneghini L, Suma V, Pitton MA, Salvadori S, Gamba P [The EX-utero Intrapartum Technique (EXIT) procedure in Italy] *Minerva Ginecol*. 2001 Jun;53(3):209-14. Italian.
408. Midrio P, Zadra N, Grismondi G, Suma V, Pitton MA, Salvadori S, Gamba P. EXIT procedure in a twin gestation and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2001 Nov;18(7):357-62.
409. Midtgard J, Bjork G, Linder-Aronson S. Reproducibility of cephalometric landmarks and errors of measurement of cephalometric cranial distances. *Angle Orthod*. 1974;44:56–61.
410. Milerad J, Larson O, Hagberg C, et al.: Associated malformations in infants with cleft lip and palate. A prospective, population-base study. *Pediatrics* 100(2):180-6, 1997.
411. Millard DR: Complete unilateral clefts of the lip. *Plast Reconstr Surg* 25:595,1960.
412. Millard DR: Refinements in rotation-advancement cleft lip technique. *Plast Reconstr Surg* 33:26, 1964.
413. Millard DR: Extensions of the rotation-advancement principle for wide unilateral cleft lips. *Plast Reconstr Surg* 42:535, 1968.
414. Millard DR. *Cleft craft—the evolution of its surgery. The unilateral deformity. vol. 1.* Boston: Little, Brown; 1976.
415. Millard DR, Jr. Full Thickness Flaps for Vertical Lengthening. In DR Millard, Jr. (Ed.), *Cleft Craft, Vol. 1.* Boston: Little, Brown, 1976.
416. Millard Jr DR, Latham RA. Improved primary surgical and dental treatment of clefts. *Plast Reconstr Surg* 1990;86: 856–71.
417. Milner R, Kitano Y, Olutoye O, Flake AW, Adzick NS. Radiofrequency thermal ablation: a potential treatment for hydropic fetuses with a large chest mass. *J Pediatr Surg*. 2000 Feb;35(2):386-9.
418. Miloro M, Larsen P. Waite P. *Peterson’s principles of oral and maxillofacial surgery. Vol 1.* 2 ed. USA, 2004.
419. Molsted K, Dahl E. Asymmetry of the maxilla in children with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J*. 1990; 27(2): 184-90.

420. Monasterio FO, Benavides A, Salazar A et al. Intrauterine cleft lip surgery. *Perspectivas in Plast Surg* 1990; 4 (2); 1-11.
421. Morris LM, Lim FY, Livingston JC, Polzin WJ, Crombleholme TM. High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 60-5.
422. Morris RK, Ruano R, Kilby MD. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jun;37(6):629-37
423. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, editor. *Cleft lip and palate: from origin to treatment.* New York: Oxford University Press; 2002. p. 127-58
424. Moritomo, Y., Tsuda, T., Miyamoto, H., 1999. Craniofacial skeletal abnormalities in anomalous calves with clefts of the face. *Journal of Veterinary Medical Science* 61, 1147–1152.
425. Moura E, Cirio SM, Pimpão CT. Nonsyndromic cleft lip and palate in boxer dogs: evidence of monogenic autosomal recessive inheritance. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012 Nov;49(6):759-60.
426. Moyers RE, Bookstein FL. The inappropriateness of conventional cephalometrics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1979;75:599– 617.
427. Moyers RE. *Manual de Ortodoncia.* 4ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica- Panamericana SA; 1992.
428. Mulliken JB, Martinez-Pérez D: The principle of rotation advancement for repair of unilateral complete cleft lip and nasal deformity: technical variations and analysis of results. *Plast Reconstr Surg* 104(5):1247-1260, 1999.
429. Murphy DJ, Kyle PM, Cairns P, Weir P, Cusick E, Soothill PW. Ex-utero intrapartum treatment for cervical teratoma. *BJOG.* 2001 Apr;108(4):429-30.
430. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:7-10.
431. Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, Rosen MA, Adzick NS, Harrison MR. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):227-30; discussion 230-1.
432. Nakata M, Chmait RH, Quintero RA. Umbilical cord occlusion of the donor versus recipient fetus in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 May;23(5):446-50.
433. Nagashima M, Inoue K, Sasaki T, Miyasaka K, Matsumura G, Kodama G: Three-dimensional imaging and osteometry of adult human skulls using helical computed tomography. *Surg Radiol* 20: 291–297, 1998.
434. Nagasao T, Miyamoto J, Yasuda S, Ogata H, Imanishi Y, Zhu X, Jiang H, Ogawa K, Nakajima T. An anatomical study of the three dimensional structure of the nasal septum in patients with alveolar clefts and alveolar palatal clefts. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Jun;121(6):2074-83.
435. Nagata M, Shibata S, Shu Y: Pathogenesis of dysplastic kidney associated with urinary tract obstruction in utero: *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 37 - 38.
436. Naito T, Hosokawa R, Yokota M: Three-dimensional alveolar bone morphology analysis using computed tomography. *J Periodontol* 69: 584–589, 1998

437. Nakajima H, Sakamoto Y, Tamada I, Ohara H, Kishi K. An internal distraction device for Le Fort distraction osteogenesis: the NAVID system. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Jan;65(1):61-7.
438. Nakayama DK, Harrison MR, Seron-Ferre M, Villa RL. Fetal surgery in the primate II. Uterine electromyographic response to operative procedures and pharmacologic agents. *J Pediatr Surg* 1984;19(4):333-9.
439. Natsume N, Miyajima K, Kinoshita H, Kawai T. Incidence of cleft lip and palate in beagles. *Plast Reconstr Surg*. 1994 Feb;93(2):439.
440. Neel JV. A study of major congenital defects in Japanese infants. *Am Hum Genet* 1958;10: 398-445.
441. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, et al.: Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 195:677, 1995.
442. Oberg KC, Evans ML, Nguyen T, Peckham NH, Kirsch WM, Hardesty RA. Intrauterine repair of surgically created defects in mice (lip incision model) with a microclip: preamble to endoscopic intrauterine surgery. *Cleft Palate Craniofac J* 1995;32(2):129-37.
443. Oberg KC, Robles AE, Ducsay C, Childers B, Rasi CR, Gates DL, et al. Endoscopic excision and repair of simulated bilateral cleft lips in fetal lambs. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(1):1-9.
444. Oberg KC, Robles AE, Ducsay CA, Rasi CR, Rouse GA, Childers BJ, et al. Endoscopic intrauterine surgery in primates: overcoming technical obstacles. *Surg Endosc* 1999;13(4):420-6.
445. Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas HG, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):639-46).
446. Ogita S, Matsuomoto M, Imanaka M, Hatanaka K. Premature rupture of the membranes managed with a new cervical catheter. *Lancet* 1984;1:1330.
447. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, Kitayama Y, Yagi M. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2002 Aug;37(8):1188-90.
448. Olutoye OO, Coleman BG, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. *J Pediatr Surg*. 2000 May;35(5):792-5.
449. Ophof R, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, and Von Den Hoff JW. Evaluation of a collagen-glycosaminoglycan dermal substitute in the dog palate. *Tissue Eng* 2007. 13:2689-2698.
450. Ortiz-Monasterio F, Serrano RA. Cultural aspects of cleft lip and palate treatment. In: Grabb WC, Rosenstein W, Bzoch KR, editors. *Cleft Lip and Palate*. Boston: Little Brown; 1971.
451. Ostrander EA and Kruglyak L. Unleashing the canine genome. *Genome Res* 2000. 10:1271-1274.
452. Padwa BL, Sonis A, Shahrokh B, et al.: Children with repaired bilateral cleft lip/palate: Effect of age at premaxillary osteotomy on facial growth. *Plast Reconstr Surg* 104(5):1261-69, 1999.
453. Paek BW, Jennings RW, Harrison MR, Filly RA, Tacy TA, Farmer DL, Albanese CT. Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Feb;184(3):503-7.

454. Panter KE, Weinzweig J, Gardner DR, et al. Comparison of cleft palate induction by *Nicotiana glauca* in goats and sheep. *Teratology* 2000;61:203–210
455. Papadopoulos NA, Van Ballaer PP, Ordonez JL, Laermans IJ, Vandenberghe K, Lerut TE, et al. Fetal membrane closure techniques after hysterioamniotomy in the midgestational rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):938–42.
456. Papadopoulos NA, Dumitrascu I, Ordonez JL, Decaluwe H, Lerut TE, et al. Fetoscopy in the pregnant rabbit at midgestation. *Fetal Diagn Ther* 1999;14(2):118–21.
457. Papadopoulos NA, Deprest JA, Dumitrascu I, Miserez M, Yesildaglar N, Vandenberghe K, et al. Endoskopische foetale Chirurgie: eine neue Perspektive in der foetalen Therapie? [Endoscopic fetal surgery: a new perspective in fetal therapy?] *Sozialpaediatr Kinder Jugendheilkd* 2000; 22:14–22.
458. Papadopoulos MA, Christou PK, Athanasiou AE, Boettcher P, Zeilhofer HF, Sader S, Papadopoulos NA: Three-dimensional craniofacial reconstruction imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93: 382–393, 2002.
459. Papadopoulos N. Intrauterine Chirurgie zur foetalen Wundheilung am Beispiel eines operativ erzeugten Lippen- Kieferdefektes (Eine tierexperimentelle Studie) [Intrauterine surgery for fetal wound healing in the model of an operative created cleft lip defect (an experimental study in animals)]. PhD Thesis, Munich (Germany): Technical Univ. of Munich; 2002.
460. Papadopoulos MA, Jannowitz C, Christou P, Henke J, Boettcher P, Sader R, Kovacs L, Zeilhofer H-F, Biemer E, Papadopoulos NA. Fetal surgical treatment of cleft-lip and palate: A real possibility or a utopia? *Hellenic Plastic Surgery* 2002;2:191-203.
461. Papadopoulos NA, Zeilhofer HF, Papadopoulos MA, Feussner H, Henke J, Kovacs L, et al. Experimentelle endoskopische intrauterine Chirurgie bei kraniofazialen Fehlbildungen am Beispiel der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [Experimental endoscopic intrauterine surgery by craniofacial malformations in the paradigm of cleft lip and palate]. *Z Mund Kiefer Gesichtschir* 2003;7:70–5.
462. Papadopoulos NA, Papadopoulos MA. Can intrauterine surgery improve the quality of life of cleft lip and palate patients? *Hippokratia* 2003;7:59–80.
463. Papadopoulos MA, Papadopoulos NA, Jannowitz C, Henke J, Boettcher P, Klöppel M, et al. Dreidimensionale computer-tomographische Auswertung des Mittelgesichts-Wachstums nach intrauteriner Wiederherstellung von chirurgisch erzeugten Oberkieferdefekten am Schaffoetus [Three dimensional computer-tomographic evaluation of mid-face growth after intrauterine reconstruction of surgical created maxillary defects in the fetal sheep]. *Chir Forum* 2003;32:17–19.
464. Papadopoulos NA, Papadopoulos MA, Zeilhofer HF, Boos H, Henke J, Erhardt W, Boettcher P, Stolla R, Kovacs L, Biemer E: Intrauterine autogenous foetal bone transplantation for the repair of cleft-like defects in the midgestational sheep model. *J CranioMaxillofac Surg* 32: 199–210, 2004.
465. Papadopoulos NA, Papadopoulos MA, Zeilhofer HF, Boos H, Henke J, Erhardt W, et al. Intrauterine autogenous fetal bone transplantation for the repair of cleft-like defects in the midgestational sheep model. *J CranioMaxillofac Surg* 2004;32(4):199–210.
466. Papadopoulos M, Jannowitz C, Boettcher P, Henke J, Stolla R, Zeilhofer HF, Kovacs L, Erhardt W, Biemer E, Papadopoulos NA. Three-dimensional fetal cephalometry: An evaluation of the reliability of cephalometric measurements based on three-dimensional CT reconstructions and on dry skulls of sheep fetuses *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2005) 33, 229–237.
467. Papay, F., Morales, L., Jr., Motoki, D. S., and Yamashiro, D. K. Presurgical orthopedic premaxillary alignment in cleft lip and palate reconstruction. *Cleft Palate Craniofac. J.* 31: 494, 1994.



468. Patel TR, Bannister CM, Thorne J. A study of prenatal ultrasound and postnatal magnetic imaging in the diagnosis of central nervous system abnormalities. *Eur J Pediatr Surg*. 2003 Dec;13 Suppl 1:S18-22.
469. Peiró JL, Gratacós E, Carreras E, Lloret J, Torán N, Salcedo S, Martínez-Ibáñez V. Tratamiento intrauterino de la hernia diafragmática congénita grave. *Protocolo europeo de colaboración. Cir Pediatr* 2004; 17:1-2.
470. Peiró JL, Torán N, Gratacós E, Carreras E, Enriquez G, Lloret J, Salcedo S, Martínez-Ibáñez V. Crecimiento pulmonar fetal tras oclusión traqueal en el feto humano con hernia diafragmática congénita. *Cir Pediatr*. 2006 Apr;19(2):53-4.
471. Peiró JL, Carreras E, Soldado F, Sanchez-Duran MA, Aguirre M, Barber I, Martinez-Ibañez V. Fetoscopic release of umbilical cord amniotic band in a human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):232-4.
472. Peiró JL, Carreras E, Guillén G, Arévalo S, Sánchez-Durán MA, Higuera T, Castillo F, Marhuenda C, Lloret J, Martínez-Ibáñez V. Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009 Apr;19(2):229-36.
473. Peiró JL, Fontecha CG, Pelizzo G, d'Ottavio G, Schleef J, Martinez-Ibañez V. Gentle Open Fetal Surgery for Human Spina Bifida: Defect Closure with Patch and Surgical Sealant. Presented at the XVIII European Pediatric Surgery Association (EUPSA) Congress, Graz. 2009.
474. Peiró JL, Al-Shanafey S, Fontecha CG, Aguirre M, Soldado M, Rojo A, Torán N, Martínez-Ibáñez V. Preterm delivery decreases neural injury in a teratogenic congenital mouse model of spina bifida. Presented at the XX European Pediatric Surgery Association (EUPSA) Congress. Barcelona. 2011.
475. Peiró JL, Enriquez G, Urbistondo A, Giné C, Carreras E, Sánchez-Duran MA, Torán N, Martínez-Ibáñez V. Broncho-tracheomegaly in all live patients with severe congenital diaphragmatic hernia treated prenatally with fetal tracheal occlusion. Presented at the XX European Pediatric Surgery Association (EUPSA) Congress. Barcelona. 2011.
476. Peiró JL, Soldado F, Bello JC, Fontecha CG, Vuletin F, Aguirre M, Carreras E, Martinez-Ibañez V. Predicting the risk of fetal limb amputation of amniotic bands in sheep model: Intrauterine morphological and circulatory changes. Presented at the International Fetal Medicine and Surgery Society (IFMSS) meeting. Sedona-AZ. USA. 2011.
477. Peled ZM, Phelps ED, Updike D et al. Matrix metalloproteinases and the ontogenic of scarless repair: the other side of wound healing balance. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 801-11
478. Pelton R.W, Dickinson M.E, et al. (1990). "In situ hybridization analysis of TGF beta-3 RNA expression during mouse development: comparative studies with TGF beta 1 and beta 2." *Development* 110(2): 609-620.
479. Peralta CF, Sbragia L, Bennini JR, de Fátima Assunção Braga A, Sampaio Rousselet M, Machado Rosa IR, Barini R. Fetoscopic endotracheal occlusion for severe isolated diaphragmatic hernia: initial experience from a single clinic in Brazil. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(1):71-7.
480. Perko M. The history of treatment of cleft lip and palate. *Prog Pediatr Surg*. 1986;20:238-51.
481. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J: The Response of the Fetal Kidney to Obstruction. *J Urol* 1992; 148:503-509.
482. Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Feb;29(2):166-9

483. Powell M, Worthington B, Buckley J, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) in obstetrics, II. Fetal anatomy. *Br J Radiol* 1988; 95:38-43.
484. Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal Magnetic Resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 553-558.
485. Quintero RA, Crossland WJ, Cotton DB. Effect of endoscopic white light on the developing visual pathway: a histologic, histochemical, and behavioral study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1142-8.
486. Quintero RA, Johnson MP, Romero R, et al.: In utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet* . 1995; 346: 537-540.
487. Quintero RA, Hume R, Smith C, Johnson MP, Cotton DB, Romero R, et al. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:206-9.
488. Quintero RA, Johnson MP, Romero R, Smith C, Arias F, Guevara-Zuloaga F, et al. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet* 1995;346(8974):537-40.
489. Quintero R, Munoz H, Hasbun J, Pommer R, Gutierrez J, Sanchez J, et al. Fetal endoscopic surgery in a case of twin pregnancy complicated by reversed arterial perfusion sequence (TRAP sequence). *Rev Child Obstet Gynecol* 1995;60(2):112-6 [discussion 116-7].
490. Quintero RA, Romero R, Dzieczkowski J, Mamman E, Evans MI. Sealing of ruptured amniotic membranes with intra-amniotic platelet-cryoprecipitate plug. *Lancet* 1996; 347:1117.
491. Quintero RA, Morales WJ, Phillips J: In utero lysis of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:316-320.
492. Quintero RA, Morales WJ, Kalter CS, Allen M, Mendoza G, Angel JL, et al. Transabdominal intra-amniotic endoscopic assessment of previable premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):71-6.
493. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Burnick PW, Johnson P: Fetal hydro-laparoscopy and endoscopic cystotomy in complicated cases of lower urinary obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 324-320.
494. Quintero RA, Shukla AR, Homsy YL, Bukkapatnam R.: Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. *Urology* 2000; 55(5): 774.
495. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson P. Fetal hydrolaparoscopy and endoscopic cystotomy in complicated cases of lower urinary tract obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):324-30 [discussion 330-3].
496. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology do correlate with outcome in fetal obstructive uropathies. *Fetal Diag Ther* 1996; 11:306.
497. Ramstad, T., Ottem, E., & Shaw, W. (1995). Psychosocial adjustment in Norwegian adults who had undergone standardised treatment of complete cleft lip and palate. II. Self-reported problems and concerns with appearance. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 29(4), 329-336.
498. Randall P, Larossa DD, Fakhae SM, et al.: Cleft palate closure at 3 to 7 months of age: A preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 71:624, 1983.

499. Rankin M, Borah GL. Perceived functional impact of abnormal facial appearance. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Jun;111(7):2140-6.
500. Reece AE. Early and midtrimester genetic amniocentesis. Safety and outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(1):71–81.
501. Remmler D, Denny A, Gosain A, Subichin S: Role of three-dimensional computed tomography in the assessment of naso-orbito-ethmoidal fractures. *Ann Plast Surg* 44: 553–662, 2000 .
502. Rendl M, Lewis L, Fuchs E. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. *PLoS Biol*. 2005;3:1910–1924.
503. Richman, L., Eliason, M. (1982). Psychological characteristics of children with cleft lip and palate: Intellectual, achievement, behavior and personality variables. *Cleft Palate Journal*, 19, 249–257.
504. Richman, L., Harper, D. (1980). Personality profiles of physically impaired young adults. *Journal of Clinical Psychology*, 36, 668–672.
505. Rice HE, Estes JM, Hedrick MH, Bealer JF, Harrison MR, Adzick NS. Congenital cystic adenomatoid malformation: a sheep model of fetal hydrops. *J Pediatr Surg*. 1994 May;29(5):692-6.
506. Rodríguez Dehli C, Mosquera Tenreiro C, García López E, Fernández TJ, Rodríguez Fernández A, Riaño Galán I, et al. Epidemiología de las fisuras labiales y Palatinas durante los años 1990-2004 en Asturias. *Ann Paediatr (Barc)* 2010;73:132-7.
507. Rieke, H., 1979. Erbliche Lippenkieferspalten kombiniert mit Kryptorchismus beim schwarzbunten Rind. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 86, 108–113.
508. Rieke, H., 1982. Die Gesichtsspalten (Cheilognathoschisis und Palatoschisis) in der Hessischen Rinderpopulation: Morphologie, Ätiologie, Statistik. Dissertation, Justus-Liebig-University Gießen, 255.
509. Rintoul NE, Sutton LN, Hubbard AM, et al: A new look at myelomeningocele: Functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; 109:409-413.
510. Rodeck C, Deans A, Jauniaux E. Thermocoagulation for the early treatment of pregnancy with an acardiac twin. *N Engl J Med* 1998; 339: 1293–1294.
511. Rogers B. History of cleft lip and palate treatment. In: Grabb WC, Rosenstein SW, Bzoch KR, eds. *Cleft Lip and Palate: Surgical, Dental, and Speech Aspects*. Little Brown & Co; 1971:142-169.
512. Rosenkrantz JG, Simon RC, Carlisle JH. Fetal surgery in the pig with a review of other mammalian fetal technics. *J Pediatr Surg*. 1968 Jun;3(3):392-7.
513. Rosenstein SW, Grasseschi M, Dado DV. A long-term retrospective outcome assessment of facial growth, secondary surgical need, and maxillary lateral incisor status in a surgical-orthodontic protocol for complete clefts. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:1–16.
514. Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. Part 1: treatment affecting growth. *Cleft Palate J*. 1987A;24:5–23.
515. Rosen M. Anesthesia and monitoring for fetal intervention. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, editors. *The unborn patient*. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1991. p. 172–81.

516. Rowlatt U. Intrauterine wound healing in a 20-week human fetus. *Virchows Arch* 1979;381:353–61.
517. Ruano R, Duarte SA, Pimenta EJ, Takashi E, da Silva MM, Tannuri U, Zugaib M. Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(1):64-70. Epub 2010 Apr 10.
518. Rumsey, N., Bull, R., & Gahagan, D. (1986). A preliminary study of the effects of social skills training for improving the quality of social interaction for the facially disfigured. *Social Behavior*, 1, 143–145.
519. Saling E. Der frühe totale Muttermund verschluß zur Vermeidung habitueller Aborte und Frühgeburt [The early total closure of the cervix for the avoidance of habitual abortions and preterm birth]. *Z Geburtsh u Perinat* 1981; 185:259–61.
520. Salyer KE: Primary correction of the unilateral cleft lip nose: A 15-year experience. *Plast Reconstr Surg* 77:558, 1986.
521. Santiago PE and Grayson BH. Role of the Craniofacial Orthodontist on the Craniofacial and Cleft Lip and Palate Team. *Seminars in Orthodontics*, Vol 15, No 4, 2009: 225-243.
522. Sanchez-Ruiz I, González.-Landa G, Perez V, et al.: Tratamiento integral de las fisuras labiopalatinas. Organización de un equipo de tratamiento. *Cir pediátr* 12:4-10, 1999.
523. Sánchez R, Castellote A, Enriquez G, Carreras E, Vázquez E, Torán N: Resonancia magnética en el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas. *Bol Pediatr* 2001; 41:9-16.
524. Sánchez CJ. Cicatrización en el neonato con labio y paladar hendidos. *Cir plast* 2006;16; 1:24-27
525. Sandham A, Murray JA. Nasal septal deformity in Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993; 30 (2): 222-6.
526. Saunders DE, Malek A, Karandy E: Growth of the cleft lip following in triangular flap repair. *Plast Reconst Surg* 77:227, 1986.
527. Sayetta RB, Weinrich MC, Coston GN: Incidence and prevalence of cleft lip and palate: What we think we know. *Cleft palate J* 26:242, 1989.
528. Senat MV, Deprest J, Bouvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):136-44.
529. Sepulveda W, Bower S, Hassan J, Fisk NM. Ablation of acardiac twin by alcohol injection into the intra abdominal umbilical artery. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 680–681.
530. Schnitt DE, Agir H, David DJ. From birth to maturity: a group of patients who have completed their protocol management. Part I. Unilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:805–817.
531. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R: Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 2000; 35(8): 1187-97.

532. Skarsgard ED, Meuli M, VanderWall KJ, Bealer JF, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic tracheal occlusion (Fetendo-PLUG) for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996 Oct;31(10):1335-8.
533. Semb G. and Shaw W.C. Simonart's band and facial growth in unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate craniofac J* 1991, vol 28, 1:40-47.
534. Shah M, Foreman D.M, et al. (1995). "Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring." *Journal of cell science* 108 ( Pt 3): 985-1002.
535. treatment outcome in the maxilla at 17 years of age. *Eur J Orthod.* 2012 Jan 20.
536. Shalev E, Zalel Y, Ben-Ami M, Weiner E. First trimester ultrasonic diagnosis of twin reversed arterial perfusion sequence. *Prenat Diagn* 1992; 12: 219–222.
537. Schnitzer JJ. Control and regulation of pulmonary hypoplasia associated with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2004 Feb;13(1):37-43.
538. Schwärzler P, Ville Y, Moscosco G, Tennstedt C, Bollmann R, Chaoui R: Diagnosis of twin reversed arterial perfusion sequence in the first trimester by transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999; 13 (2): 143-146.
539. Shump AU, Shump Jr KA. Growth and development of the European ferret (*Mustela putorius*). *Lab Anim Sci* 1978;28:89-91.
540. Siegel MI, Mooney MP. Appropriate animal models for craniofacial biology. *Cleft Palate J* 1990;27:18—25.
541. Silva Filho, OG., Santamaria Jr. M, Silva-Dalben, G, Semb G. Prevalence of a Simonart's Band in Patients With Complete Cleft Lip and Alveolus and Complete Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, July 2006, 43; 4: 442-5
542. Silva Filho OG, Cristova~o RM, Semb G. Prevalence of a soft tissue bridge in a sample of 2014 patients with complete unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1994;31:122–124.
543. Simon PW. On Gnathostatic Diagnosis in Orthodontics. *The International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography.* 1924;X(9):521-41.
544. Simpson PC, Trudinger BJ, Walker A. The intrauterine treatment of fetal cardiac failure in a twin pregnancy with an acardiac fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 842–844.
545. Skarsgard ED, Meuli M, VanderWall KJ, Bealer JF, Adzick NS, Harrison MR. Fetal endoscopic tracheal occlusion ('Fetendo-PLUG') for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;30:1165–8.
546. Skoog T. A head from ancient Corinth. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3:49-53.
547. Smith RJ, Xiao H, Jackson IT, Rhee C, Sanus G. Long-term facial growth after endoscopic and in-utero repair of a cleft lip model in the fetal lamb. *Eur J Plast Surg* 1997;20:27–32.
548. Smith FW, Adam AH, Phillips WDP. NMR imaging in pregnancy. *Lancet* 1983; 1: 61-63.
549. Soldado F, Peiró JL, Aguirre M, Moll X, García-Fontecha C, Giné C, Martínez-Ibáñez V. Extremity amniotic band syndrome in fetal lamb. I: An experimental model of limb amputation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Dec;195(6):1607-10.

550. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, Fontecha CG, Esteves M, Velez R, Martínez-Ibáñez V. Fetal surgery of extremity amniotic bands: an experimental model of in utero limb salvage in fetal lamb. *J Pediatr Orthop*. 2009 Jan-Feb;29(1):98-102.
551. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, Carreras E, Arevalo S, Fontecha C, Velez R, Barber I, Martínez-Ibáñez V. Fetoscopic release of extremity amniotic bands with risk of amputation. *J Pediatr Orthop*. 2009 Apr-May;29(3):290-3.
552. Soothill P, Sohan K, Carroll S, Kyle P. Ultrasound guided, intraabdominal laser to treat acardiac pregnancies. *BJOG* 2002; 109: 352–354.
553. Stanier P. and Moore G.E. (2004). "Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts." *Hum Mol Genet* 13 Spec No 1: R73-81.
554. Stege G, Fenton A, Jaffray B: Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):532-5.
555. Stelnicki E, Vanderwall K, Harrison M, Longaker M, Kaban L, Hoffman W: The in utero correction of unilateral coronal craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 101: 287–296, 1998
556. Stelnicki EJ, Vanderwall K, Hoffman WY, Szabo Z, Harrison MR, Foster R, et al. Adverse outcomes following endoscopic repair of a fetal cleft lip using an ovine model. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35(5):425–9.
557. Stelnicki E, Lee S, Hoffman W, Lopoo J, Foster R, Harrison M, Longaker M: A long-term, controlled-outcome analysis of in utero versus neonatal cleft lip repair using an ovine model. *Plast Reconstr Surg* 104: 607–615, 1999.
558. Stern M, Schmidt B, Dodson TB, Stern R, Kaban LB. Fetal cleft lip repair in rabbits: histology and role of hyaluronic acid. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(3):263-8.
559. Stern M, Dodson TB, Longaker MT, Lorenz HP, Harrison MR, Kaban LB. Fetal cleft lip repair in lambs: histologic characteristics of the healing wound. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22(6):371–4.
560. Stevens GH, Schoot BC, Smets MJ, Kremer B, Manni JJ, Gavilanes AW, Wilmink JT, van Heurn LW, Hasaart TH. The ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure in fetal neck masses: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jan 10;100(2):246-50.
561. Stocker TJ, Manewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol* 1977; 8:155-71.
562. Stroustrup Smith A, Estroff JA, Barnewolt CE, Mulliken JB, Levine D. Prenatal diagnosis of cleft lip and cleft palate using MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):229-35.
563. Suazo J.L. Santos J, et al. (2010). "Association Between TGFB3 and Nonsyndromic Cleft Lip With or Without Cleft Palate in a Chilean Population." *The Cleft palate/craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 47(5): 513-517.
564. Sullivan WG. In utero cleft lip repair in the mouse without an incision. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(5):723–30.
565. Suresh S, Vijayalakshmi R, Indrani S, Devaki G, Bhavani K. The premaxillary triangle: clue to the diagnosis of cleft lip and palate. *J Ultrasound Med*. 2006 Feb;25(2):237-42.
566. Suri, S., and Tompson, B. D. A modified muscle-activated maxillary orthopedic appliance for presurgical nasoalveolar molding in infants with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac. J*. 41: 225, 2004.

567. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, et al: Improvement in hindbrain herniation by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA* 1999; 282:1826-1831.
568. Sutton LN, Adzick NS, Johnson MP. Fetal surgery for myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug;19(7-8):587-91
569. Suzuki H, Yamaguchi T, Furukawa M. Rhinologic computed tomographic evaluation in patients with cleft lip and palate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 125 (9): 1000-4.
570. Sylvester KG, Yang EY, Darrell LC, Crombleholme TM, Adzick NS. Fetoscopic gene therapy for congenital lung disease. *J Pediatr Surg* 1997;32:964-9.
571. Sydorak RM, Harrison MR. Congenital diaphragmatic hernia: advances in prenatal therapy. *Clin Perinatol* 2003;30(3):465-79.
572. Tabor A, Madsen M, Obe EB, Phillip J, Bang J, Norgard- Petersen B. Randomised controlled trial of genetic amnio- centesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1986;1:287-93.
573. Tadmor OP, Kreisberg GA, Achiron R, et al: Limb amputation in amniotic band syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997, 10:312-315.
574. Tang Y, Yamashita Y, Takahashi M. Ultrafast T2-weighted imaging of the abdomen and pelvis: use of single shot fast spin-echo imaging. *JMRI* 1998;8:384-90.
575. Tan TYT, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409-419.
576. Tanawattanacharoen S, Tantivatana J, Charoenvidhya D, Wisawasukmongchol W, Uerpairojkit B, Wacharaprechanont T, Manotaya S, Tannirandorn Y. Occlusion of umbilical artery using Guglielmi detachable coil for treatment of TRAP sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 313-314.
577. Thomason J, Grovum I, Deswysen A, Bignell W. In Vivo Surface Strain and Stereology of the Frontal and Maxillary Bones of Sheep: Implications for the Structural Design of the Mammalian Skull. *The Anatomical Record* 264:325-338, 2001
578. Tiede U, Höhne K, Bomas M, Pommert A, Riemer M, Wiebecke G: Investigation of medical 3-D-rendering algorithms. *IEEE Comput Graphics Appl* 10: 41-53, 1990
579. Togashi K, Kitaura H, Yonetsu K, Yoshida N, Nakamura T. Three-Dimensional Cephalometry Using Helical Computer Tomography: Measurement Error Caused by Head Inclination. *Angle Orthodontist*, Vol 72, No 6, 2002.
580. Tonni G, et al. Plus Cleft Lip Integrating 3D Sonography With Targeted MRI in the Prenatal Diagnosis of Posterior Cleft Palate. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 2006; 22; 367.
581. Torpin R: Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands: Associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 91:65-75.
582. To WW. Prenatal diagnosis and assessment of facial clefts: where are we now? *Hong Kong Med J.* 2012 Apr;18(2):146-52.
583. Tresserra-Llauradó L: Tratamiento del labio leporino y fisura palatina. Ed. Jims. Barcelona. 1977.

584. Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, Farmer DL. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 635–640.
585. Tsunori M, Mashita M, Kasai K: Relationship between facial types and tooth and bone characteristics of the mandible obtained by CT scanning. *Angle Orthod* 68: 557–562, 1998
586. Tudela C, Formoso M.A, et al. (2002). "TGF-beta3 is required for the adhesion and intercalation of medial edge epithelial cells during palate fusion." *Int J Dev Biol* 46(3): 333-336.
587. Tulipan N, Sutton L, Bruner J, Cohen B, Johnson M, Adzick N: The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt dependent hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* (2003) 38:27-33.
588. Tyndall DA, Renner JB, Phillips C, Matteson SR: Positional changes of the mandibular condyle assessed by threedimensional computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 1164–1172, 1992
589. Van Der Meij A: Reliability and reproducibility of the landmarks of posteroanterior cephalometry. Master Thesis. Aarhus: The Royal Dental College, 1997.
590. Van der Wildt B, Luks FI, Steegers EA, Deprest JA, Peers KH. Absence of electrical uterine activity after endoscopic access for fetal surgery in the rhesus monkey. *Eur J Obstet. Gynecol Reprod Biol* 1995;58(2):213–4.
591. VanderWall KJ, Bruch SW, Meuli M, Kohl T, Szabo Z, Adzick NS, et al. Fetal endoscopic ('Fetendo') tracheal clip. *J Pediatr Surg* 1996;31(8):1101–3 [discussion 1103–4].
592. MacMahon RA, Renou PMM, Shekelton PA, Paterson PJ. In utero-cystostomy. *Lancet* 1992;340:234.
593. Van Gemert M et al: Twin-Twin transfusión síndrome: etiology, severity and rational management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 193-206.
594. Van Meurs K, Short BL: Congenital Diaphragmatic Hernia: The Neonatologist's Perspective. *Pediatr. Rev* 1999; 20: 79-87.
595. Vazquez E, Castellote A, Mayolas N, Carreras E, Peiro JL, Enríquez G. Congenital tumours involving the head, neck and central nervous system. *PediatrRadiol*. 2009 Nov;39(11):1158-72.
596. Vieira A.R, Orioli I.M, et al. (2003). "MSX1 and TGFB3 contribute to clefting in South America." *Journal of Dental Research* 82(4): 289-292.
597. Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaidis K. Preliminary Foetal surgery and cleft lip and palate experience with endoscopic laser surgery for severe twin– twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(4): 224–7.
598. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, et al: Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 446-53.
599. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther*. 2001 Sep-Oct;16(5):312-22.
600. Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE: Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: Part III. Normal values and growth trends. *Cleft Palate Craniofacial J* 29: 118–128, 1992
601. Wang G, Shan R, Zhao L, Zhu X, Zhang X. Fetal cleft lip with and without cleft palate: comparison between MR imaging and US for prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*. 2011 Sep;79(3):437-42.



602. Wang Y, Shi B, Li Y, Zheng Q, and Deng D. Comparative study of maxillary growth and occlusal outcome after autogenous rib grafting in complete cleft palate defect. *J Craniofac Surg* 2006. 17:68–79.
603. Wanjeri JK, Wachira JM. Cleft lip and palate: a descriptive comparative, retrospective, and prospective study of patients with cleft deformities managed at 2 hospitals in Kenya. *J Craniofac Surg* 2009;20:1352-5.
604. Ward VM, Langford K, Morrison G. Prenatal diagnosis of airway compromise: EXIT (ex utero intra-partum treatment) and foetal airway surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Jun 30;53(2):137-41.
605. Warren DW, Hairfield WM, Dalston ET, Sidman JD, Pillsbury HC. Effects of cleft lip and palate on the nasal airway in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 114 (9): 987-92.
606. Weinzweig J, Panter KE, Pantaloni M, Spangenberg A, Harper JS, Lui F, et al. The fetal cleft palate: I. Characterization of a congenital model. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:419–28.
607. Weinzweig J, Panter KE, Pantaloni M, Spangenberg A, Harper JS, Lui F, et al. The fetal cleft palate: II. Scarless healing after in utero repair of a congenital model. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1356–64.
608. Weinzweig J, Panter KE, Spangenberg A, Harper JS, McRae R, Edstrom LE. The fetal cleft palate: III. Ultra- structural and functional analysis of palatal development following in utero repair of the congenital model. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2355–62.
609. Welsh A, Agarwal S, Kumar S, Smith RP, Fisk NM: Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. *Prenat Diagn* 2003; 23(13): 1033-41.
610. Wenghoefer MHO, Deprest J, Goetz W, Kuijpers-Jagtman AM, Bergé S. Prenatal Cleft Lip and Maxillary Alveolar Defect Repair in a 2-Step Fetal Lamb Model. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2479-2486, 2007.
611. Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S: Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 451–455.
612. Wetmore RF. Importance of maintaining normal nasal function in the cleft palate patient. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992; 29 (6): 498-506.
613. Whitby DJ, Ferguson MWJ. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal, and adult mice. *Development* 1991;112:651–668.
614. Whitby DJ, Ferguson MWJ. Immunohistochemical localization of growth factors in fetal wound healing. *Dev Biol* 1991; 147: 207-15.
615. Whyte AM, Hourihan MD, Earley MJ, Sugar A: Radiological assessment of hemifacial microsomia by three-dimensional computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 19: 119–125, 1990.
616. Wiesing U. The History of Medical Enhancement: From Restitutio ad Integrum to Transformatio ad Optimum? In *Medical Enhancement and Posthumanity. The International Library of Ethics, Law and Technology. Volume 2, 2009, pp 9-24.*
617. Wiggman K, Larson M, Larson O, Semb G, Brattström V. The influence of the initial width of the cleft in patients with unilateral cleft lip and palate related to final treatment outcome in the maxilla at 17 years of age. *Eur J Orthod.* 2012 Jan 20.

618. Willcourt RJ, Naughton MJ, Knutzen VK, Fitzpatrick C. Laparoscopic ligation of the umbilical cord of an acardiac fetus. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2(3):319–21.
619. Winters WD, Effmann EL. Congenital masses of the lung: prenatal and postnatal imaging evaluation. *J Thorac Imaging*. 2001 Oct;16(4):196-206.
620. Winters WD, Effmann EL, Nghiem HV, et al. Dissapearing fetal lung masses: Importance of postnatal imaging studies. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 535-39.
621. Yamashita Y, Namimoto T, Abe S, et al. MR imaging of the fetus by a HASTE sequence. *AJR* 1996;168:513-19.
622. Yañez-Vico RM, Iglesias A, Gomez-Mendo I, et al. A descriptive epidemiologic study of cleft lip and palate in Spain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Vol 114, 5, Suppl, Nov 2012, 1-4
623. Yperman J. La chirurgie de maitre Yperman mise au jour et annotee par JMF Carolus. Gand: F and D Gyselynch; 1854.
624. Ysunza A, Pamplona MC, Molina F, et al.: Velopharyngeal motion after sphincter pharyngoplasty: a videonasopharyngoscopic and electromyographic study. *Plast Reconstr Surg* 104(4):905-10, 1999.
625. Zamora Montes de Oca CE. Compendio de Cefalometría-análisis clínico y práctico. Colombia: Editorial AMOLCA; 2004.



