

CAPÍTULO I

GENERALIDADES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO CRANEOFACIAL

1. Componentes

En el desarrollo del cráneo participan tres entidades provenientes embriológicamente de las células de la cresta neural y tejido mesodérmico paraxial, a saber: el neurocráneo, la cara y el aparato masticatorio. El neurocráneo comprende la bóveda craneal y la base de cráneo. La bóveda craneal o *desmocráneo* cubre el encéfalo y proviene de hueso formado intramembranosamente¹. La base de cráneo es el piso craneal del encéfalo y está asociado con la cubierta capsular de los órganos de los sentidos (nasal, auditivo y ocular); proviene de hueso formado endocondralmente y su cartílago precursor es conocido como *condrocráneo*¹.

La cara comprende el desarrollo del sistema *estomatognático* (*sistema*: conjunto de órganos que intervienen en alguna de las principales funciones vegetativas; *estoma*: boca; *gnático*: perteneciente a los maxilares; *facial*: cara), que es derivado de los arcos faríngeos y del proceso frontonasal. Proviene de hueso formado intramembranosamente con origen de células de la cresta neural; es también conocido como *esplacnocráneo* o *viscerocráneo*. Este sistema contiene la musculatura oromasticatoria y facial, los huesos maxilares, mandibulares, nasales, orbitales, malares y frontales¹ (véase **Figura 1.1** y **Tabla 1.1**).

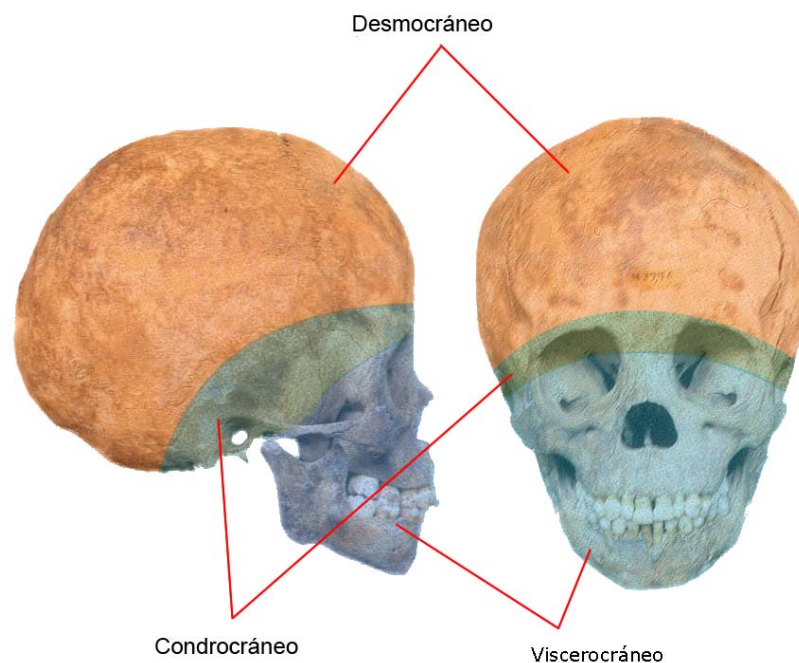


Figura 1.1 Componentes craneales

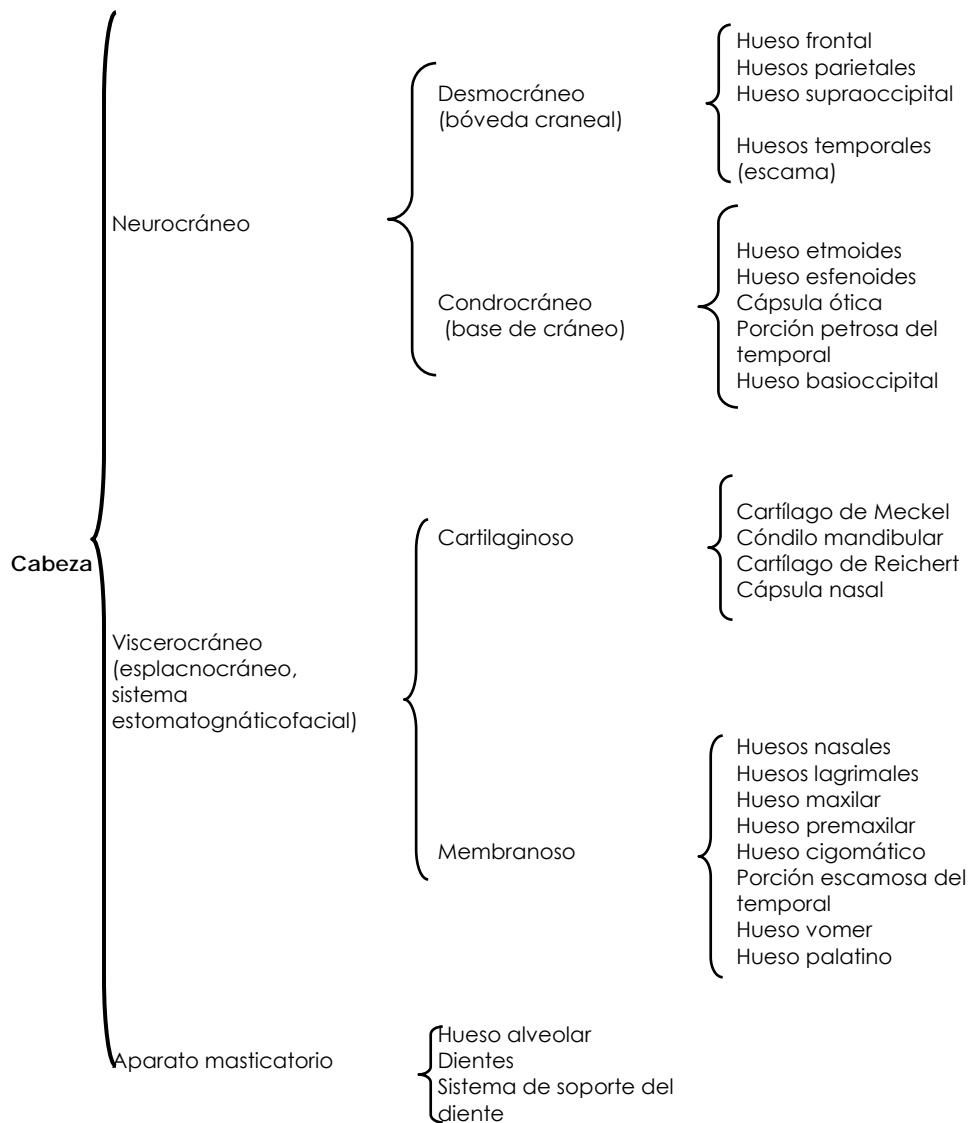


Tabla 1.1 Desarrollo esquelético craneofacial

El sistema estomatognáticofacial incluye diversas estructuras anatómicas, en donde se manifiestan, como en ningún otro sitio, enfermedades sistémicas y locales, vitales desde etapas muy tempranas del desarrollo. Al ser observado de forma integral es posible encontrar interrelaciones valiosas y variadas en su crecimiento y desarrollo que pueden ser fuente de información, incluso de estados embriológicos de formas ancestrales¹.

El aparato masticatorio comprende la dentición. Ésta se desarrolla embriológicamente del ectodermo (lámina dental) y de las células de la cresta neural (papila dental). Los dientes han tenido significados diferentes y relevantes para la ciencia. La morfología de las coronas de los molares ha sido de importancia tanto en la paleontología como en la taxonomía de los mamíferos (véase **Figura**

1.2); dado que la mayor parte del material fósil de mamíferos consiste solo en material dentario, es entendible que cada faceta de la morfología, tanto coronal como radicular haya sido minuciosamente examinada y utilizada en la interpretación y reconstrucción filogenética².

La boca, particularmente, es el inicio del sistema digestivo, la fuente de comunicación y, en un sentido real, el portavoz de la expresión emocional; la sonrisa, las muecas, los pucheros, el rechinar de dientes, son manifestaciones de varios estados de ánimo. Se cree que la boca es el primer órgano del cual es consciente el ser humano; sirve desde el nacimiento como fuente de satisfacción emocional, para saciar el hambre y calmar la sed, para la autopreservación, la expresión y recepción de estímulos eróticos¹, para actividades exploratorias como preludeo a la reproducción. Por consiguiente, se constituye en un sitio de interés para muchas especialidades médicas y odontológicas. La expresión facial y en particular la de la boca es de interés psiquiátrico. Y, como contiene el sistema masticatorio, es el campo de interés de la profesión odontológica y todas sus especialidades¹.

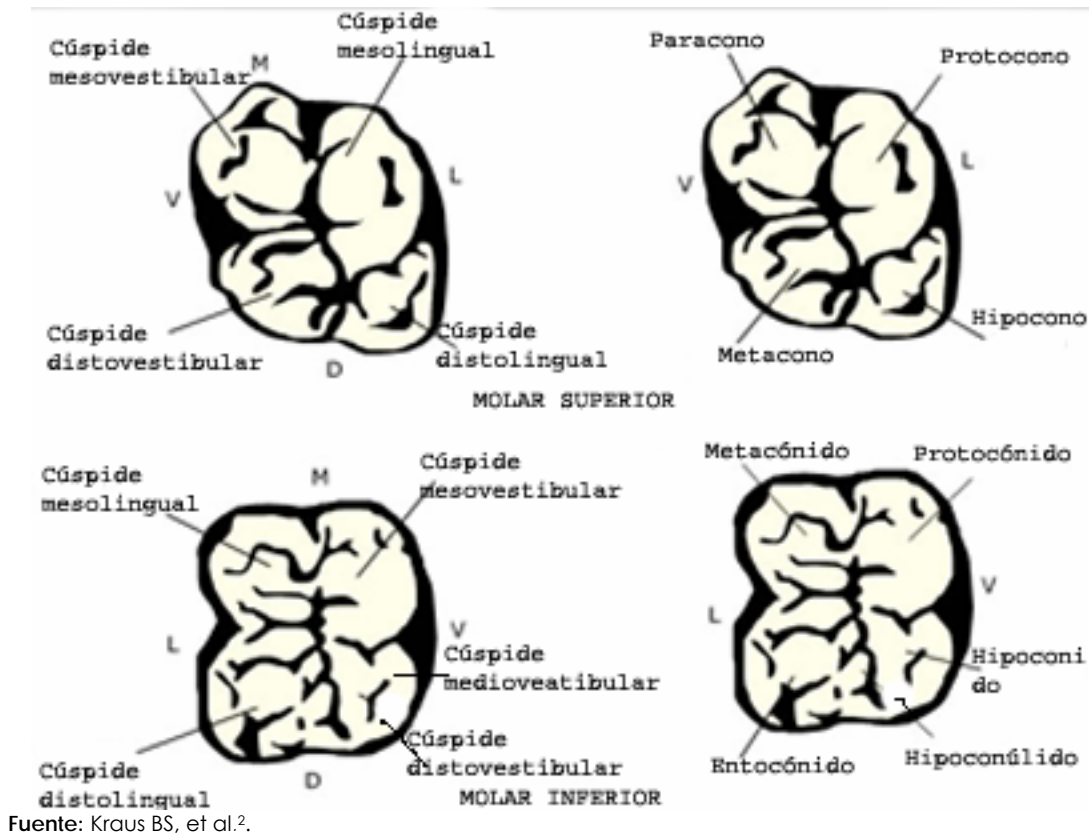


Figura.1.2 Terminología dental y zoológica comparativa, Figura tomada de ¿????.

Entre las especies vivientes de Homo Sapiens una de las técnicas para detectar las diferencias entre poblaciones es la morfología dental^{3,4} (véase Figura 1.3).

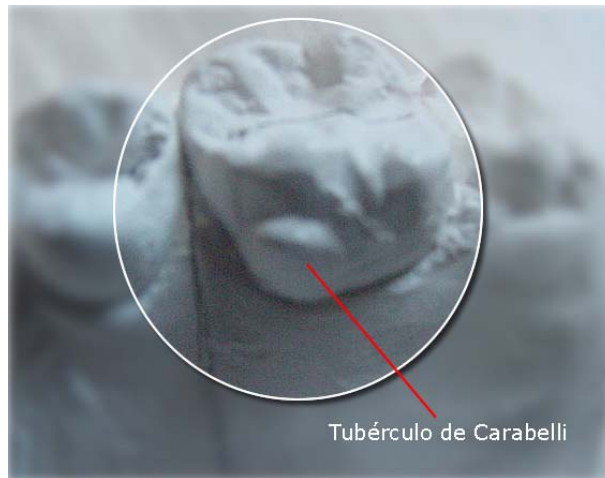


Figura 1.3 Tubérculo de Carabelli. Rasgo característico de caucásicos.

Otros han comparado poblaciones humanas en términos de observaciones métricas y no métricas de los rasgos morfológicos de las coronas de molares^{5,6}. Igualmente, hay estudios exhaustivos sobre la evolución de la dentición humana^{7,8}. Así, los dientes con un período embriológico de desarrollo relativamente largo pueden aportar la recapitulación de los estados embriológicos de formas ancestrales con algún detalle. Es decir, se podría resumir el papel de los dientes en la ciencia de la siguiente forma²:

- a. Anatomía comparativa (zoología).
- b. Embriología (crecimiento y desarrollo, teratología).
- c. Genética humana.
- d. Evolución (reconstrucciones filogenéticas).
- e. Antropología física (razas).
- f. Paleontología (taxonomía).
- g. Odontología clínica.

La masticación, la respiración, el habla, el gusto, la deglución, el olfato, la expresión facial, la audición y la visión son parte de las funciones del sistema estomatognáticofacial.

2. Anomalías de desarrollo

Para detectar el curso del desarrollo craneofacial existen exámenes prenatales tales como la ecografía 2D, 3D, 4D y posnatales, como somatometría, radiografía, tomografía, fotografía, por los cuales se pueden medir las dimensiones externas e internas de la cabeza fetal para compararlas con referentes existentes, y determinar si el desarrollo está dentro de los promedios. La evaluación diagnóstica de anomalías craneofaciales debe ser realizada a partir de la comparación de referentes poblaciones, especialmente en lo que se refiere a biometría y patrones de desarrollo.

De acuerdo con la clasificación de Spranger, et al. en 1982⁹, las anomalías de desarrollo se dividen en:

- a. Malformación
- b. Disrupción
- c. Deformación
- d. Disgenesia

La malformación es una condición patológica congénita, que puede ser definida como el defecto morfológico de una parte o la totalidad de un órgano, o de una gran área del cuerpo, que resulta de un desarrollo anormal intrínseco. En este caso, no hay un buen comienzo y al final se presenta un crecimiento erróneo^{10,11}.

La disrupción es un defecto morfológico de una parte o la totalidad de un órgano, o de una gran área del cuerpo que se ha desarrollado por una interrupción externa del curso normal del desarrollo; pueden ser de origen físico (bandas amnióticas) metabólico, vascular y/o teratógeno químico (talidomida). Lo importante es considerar que no es hereditario^{10,11}.

La deformación es un defecto permanente en forma o posición, de una parte del cuerpo, causada por presiones mecánicas no disruptivas. Entre estas se encuentran dislocación congénita de cadera y escoliosis congénita postural, o deformaciones causadas por oligohidramnios^{10,11}.

La disgenesia del desarrollo es observada en casos donde el metabolismo de las células o tejidos se altera, como sucede en la osteogénesis imperfecta, amelogénesis imperfecta o dentinogénesis imperfecta^{10,11}.

La maloclusión se incluye como una anomalía del crecimiento, y es definida como cualquier desviación en la disposición de los dientes fuera de los estándares de una oclusión normal. Entiéndase ésta como la oclusión dental donde existen algunas leves irregularidades que no afectan la función, salud y atractivo estético. La maloclusión de los dientes puede estar asociada con anomalías dentro de los arcos dentales, entre los arcos dentales y con discrepancias esqueléticas¹² (véase **Figura 1.4**).



Figura 1.4 Oclusión dental normal

Es importante este último grupo, ya que las maloclusiones son de alta prevalencia en todas las poblaciones, y es de considerar que para que se forme una oclusión dental normal se deben conjugar varios factores, como el crecimiento normal de los maxilares, el cual está directamente relacionado con las estructuras craneales y la formación, calcificación y erupción dental normal.

El crecimiento de la base craneal está acompañado de elementos faciales y del neurocráneo. El aparato masticatorio está compuesto de elementos faciales y dentales. La cabeza es entonces un mosaico de componentes individuales, cada uno de los cuales se agranda durante el crecimiento en una cantidad y dirección determinada para lograr y mantener la estabilidad de un todo. Cada una de las tres entidades, neurocráneo, cara y aparato masticatorio, posee diferentes características de crecimiento, desarrollo, maduración y función. De esta forma, cada unidad es integrada con las otras de una forma coordinada para un desarrollo normal¹.

Los componentes craneales que rodean los órganos de los sentidos, olfato, visión, audición y balance están casi completamente desarrollados al nacer. Los otros elementos craneales crecen y cambian considerablemente durante la vida posnatal, en armonía con el agrandamiento y función de las estructuras adyacentes. La bóveda crece más rápidamente en respuesta a la expansión temprana del encéfalo, seguida por el sistema nasal que determina el desarrollo del tercio medio facial. El sistema masticatorio es el último en alcanzar la maduración¹ (véase **Figura 1.5**).

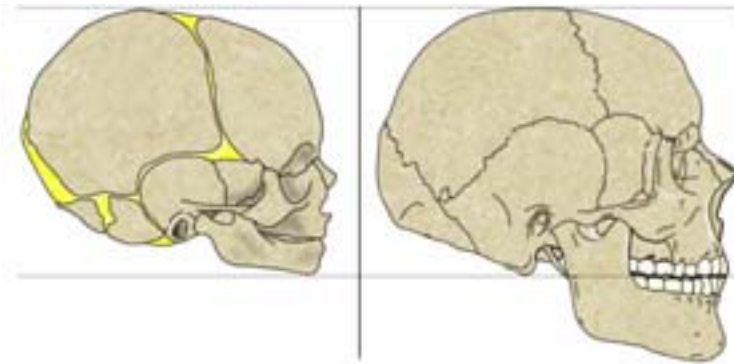


Figura 1.5 Cambios en proporciones de la cabeza y la cara durante el crecimiento.

3. Biología de los tejidos esqueléticos

3.1 Osificación del esqueleto craneofacial

En los vertebrados superiores el soporte estructural y la protección para los tejidos y órganos del cuerpo se dan por un esqueleto mineralizado compuesto de cartílago y hueso. Siendo formas altamente especializadas de tejido conectivo, representan un papel protector y estructural, y tienen funciones vitales de *homeostasis de calcio* y *hematopoyesis*. El esqueleto actúa como palanca en la cual los músculos y tendones se anclan para facilitar la locomoción. El cartílago aporta los modelos en los cuales se desarrollan la mayoría de los huesos del cuerpo, incluyendo el esqueleto apendicular y el esqueleto axial. Los discos de crecimiento cartilaginoso y

las sincondrosis constituyen una parte importante de los mecanismos de crecimiento del esqueleto. Los huesos del cráneo, con excepción de los del condrocraqueo, no son formados por precursores cartilaginosos; son derivados filogenéticamente de láminas dermales y provienen directamente de la osificación de centros que aparecen dentro del ectomesénquima de desarrollo de la cabeza¹⁴.

La estructura morfológica del tejido óseo formado de estas dos formas no es distinguible al final de su formación. Se cree que el control sobre la iniciación de la osteogénesis no está en las células preosteogénicas sino en los tejidos adyacentes con los cuales ellas interactúan inductivamente¹.

El hueso está compuesto por cuatro tipos de células: células que cubren la superficie ósea, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. El origen de los osteoblastos y osteoclastos al menos posnatalmente, es de poblaciones celulares distintas; los primeros se derivan de células mesenquimales, mientras los segundos son de origen hematopoyético, derivados de células del linaje monocit/macrófago¹³.

Los osteoblastos según su sitio de origen y localización anatómica tienen diferencias bioquímicas. In vitro, se ha mostrado que los osteoblastos humanos provenientes de hueso de origen de células de la cresta neural (mandíbula) y los osteoblastos de origen mesodérmico (cresta iliaca) tienen diferencias en el contenido de FGF-2 (factor de crecimiento fibroblástico) y IGF-II (factor de crecimiento insulínico). Por otro lado, la expresión de TGF- β (factor de crecimiento trofoblástico), se incrementa en osteoblastos de cresta iliaca, la cual también se divide más lentamente. Acerca de esto, Hall en 1999, citado por Meikle¹³ sugiere que esas diferencias cuentan para una superioridad del hueso proveniente de las células de cresta neural comparado con el hueso mesodérmico, en procedimientos clínicos de injerto óseo.

3.2 La estructura y remodelación ósea

El hueso consiste de una corteza externa de hueso compacto o cortical ósea y una trabécula interna en red de hueso reticular. Las trabéculas en el hueso reticular están dispuestas a lo largo de líneas de máxima fuerza tensil y compresiva. Esas líneas de fuerza son conocidas en teoría anatómica como "trayectorias". La estructura del hueso está morfológicamente adaptada a su función, esto le permite una resistencia máxima con un mínimo de material^{13,14}.

3.3 Formación y crecimiento del esqueleto

El primer signo microscópico visible de la esquelotogénesis, es el aglutinamiento de una población de células mesenquimales dispersas para formar una masa compacta celular o una condensación o blastema. Esta condensación es la tercera de cuatro etapas que puede distinguirse en el desarrollo de un elemento esquelético. La primera es la migración de células al sitio de la futura esquelotogénesis, la segunda es la interacción epitelio-mesénquima que resulta en la formación de la condensación y la cuarta es la diferenciación de las células condensadas en condroblasto u osteoblasto¹³ (véase **Figura 1.6**).

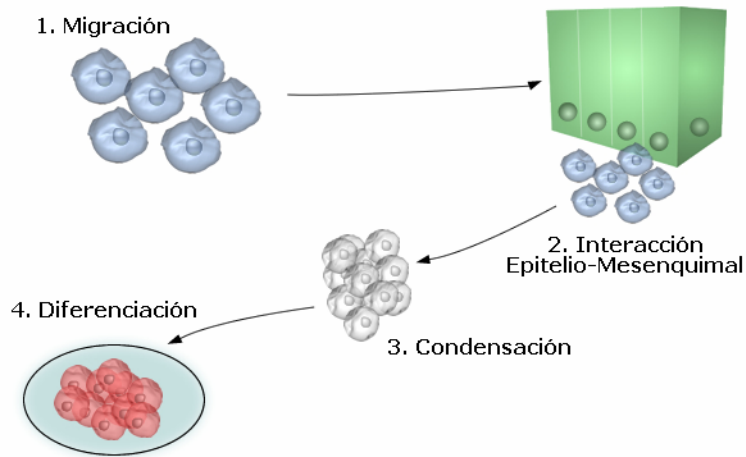


Figura 1.6 Pasos en el desarrollo de los elementos esqueléticos

3.4 Osificación intramembranosa

La osificación intramembranosa es el proceso de transformación directa de tejido conectivo a hueso y es visto en la formación de huesos dermales o membranosos del esqueleto craneofacial. El primer paso es la condensación y diferenciación de células ectomesenquimales en osteoblastos; estos sintetizan una matriz extracelular compuesta de colágeno tipo I, proteína no colagenosa y glicoproteínas, las cuales rápidamente se mineralizan para formar un centro de osificación. Este es una red de espículas óseas o trabéculas de tejido óseo con grandes espacios vasculares radiados desde el sitio inicial de osificación. La osteogénesis continúa hasta que se encuentra con huesos vecinos y se convierten en articulaciones fibrosas o suturas^{13,14}.

3.5 Osificación endocondral

La mayoría de los huesos en el cuerpo se desarrollan por un proceso de osificación endocondral en el cual el modelo cartilaginoso semeja la forma final del hueso. El paso inicial en la formación del modelo cartilaginoso es la migración y condensación de células mesenquimales y su diferenciación en condroblastos, los cuales producen una matriz extracelular compuesta predominantemente de colágena tipo II, tipo X y proteoglicanos condroitin sulfato. En los huesos largos, la primera indicación de osificación es la formación de un collar óseo perióstico seguido por la hipertrofia y calcificación de condrocitos en la parte media de la diáfisis, seguido por la penetración del cartílago por vasos sanguíneos y su gradual reabsorción por células multinucleadas. En esta etapa los extremos del modelo, llamados epífisis, permanecen cartilaginosos, pero con el desarrollo de un centro de osificación secundaria dentro de ellas. Después del nacimiento, se forman los discos epifisiales, entre la epífisis y la diáfisis, que son los responsables de una continua elongación de los huesos^{13,14}.

3.6 Reabsorción y formación ósea

El esqueleto es continuamente remodelado, a través de la vida, por los osteoclastos y osteoblastos. Los primeros reabsorben hueso viejo y los otros forman nuevo hueso. El *remodelado interno* limita la reabsorción y la formación de hueso a una localización sin cambios en su forma geométrica. Esto lo distingue del *remodelado de crecimiento*, a veces llamado *modelado óseo*, que ocurre primariamente durante el desarrollo y crecimiento del esqueleto e involucra la mayor parte de superficies óseas. La modelación ósea es limitada a las superficies periósticas y endósticas y sirve para mantener la forma y proporción de un hueso cuando éste incrementa su tamaño^{13,14}.

El remodelado óseo en el esqueleto de un adulto ocurre en paquetes de células llamados unidades básicas multicelulares (BMU), que recambian sobre múltiples superficies óseas y funcionan como unidades organizadas. Cada BMU, tiene una vida de 6 a 9 meses y está geográfica y cronológicamente separada de otras. El intervalo entre sucesivos eventos de remodelado en la misma localización es aproximadamente de 2 a 5 años. En el hueso cortical esas BMU proceden por una tunelización osteonal en la cual los osteoclastos se mueven en cerca de 50 μm por día. Los osteoblastos llenan este túnel por aposición cerca de los vasos sanguíneos centrales formando un cono cerrado con cerca de 4.000 osteoblastos por mm^2 . Ellos forman nuevos sistemas haversianos (osteones secundarios) en una orientación favorable a la dirección de las cargas. En el hueso trabecular la superficie es erosionada por los osteoclastos, seguida por una fase de aposición que dura aproximadamente nueve días. Los osteoclastos desaparecen, tanto por migración como por apoptosis; los osteoblastos se congregan en la parte superior de la cavidad reabsortiva y forman tejido osteoide, el cual comienza a remineralizarse después de 13 días. Los osteoblastos continúan sintetizando y mineralizando hasta que la cavidad está llena, lo cual en individuos normales toma entre 124 y 168 días¹³.

3.7 Desarrollo del esqueleto craneofacial

El primer signo de desarrollo esquelético en la región de la cabeza es un incremento en la densidad del mesénquima, en el segundo mes de vida intrauterina (v.i.u.), que va diferenciándose en el cartílago hialino del condrocáneo. Este cartílago está localizado principalmente en la parte anterior de la base de cráneo. Entre la sexta a la novena semana aparecen muchos centros de osificación lejanos al condrocáneo en la región facial y en la membrana que cubre el encéfalo. Estos centros de osificación se expanden rápidamente y forman el esqueleto facial y la bóveda craneal^{1,14}.

Entonces, el crecimiento y osificación craneofacial ocurre: por crecimiento y osificación de modelos de cartílago hialino, -osificación endocondral-; por la transformación de tejido conectivo mesenquimatoso y aposición ósea, -osificación intramembranosa¹- y por aparición, osificación y crecimiento de cartílagos secundarios.

Las áreas de osificación endocondral se fusionan en unidades morfológicas y antes de formar huesos anatómicos individuales dejan remanentes de condrocáneo que persisten como articulaciones cartilaginosas llamadas *sincondrosis*. Esas sincondrosis de cartílago hialino crecen continua y tridimensionalmente. Cuando los huesos provienen de osificación intramembranosa las áreas de osificación se encuentran y

forman lo que se conoce como suturas, que son bandas de tejido conectivo uniendo superficies opuestas de periostio. El crecimiento óseo y su adaptación puede darse como resultado de una separación continua de los huesos en las sincondrosis y las suturas¹, provocado por estímulos externos, tales como el crecimiento de órganos adyacentes (véase **Figuras 1.7A y 1.7B**)



Figura 1.7A. Sincondrosis esenooccipital del Condrocraqueo

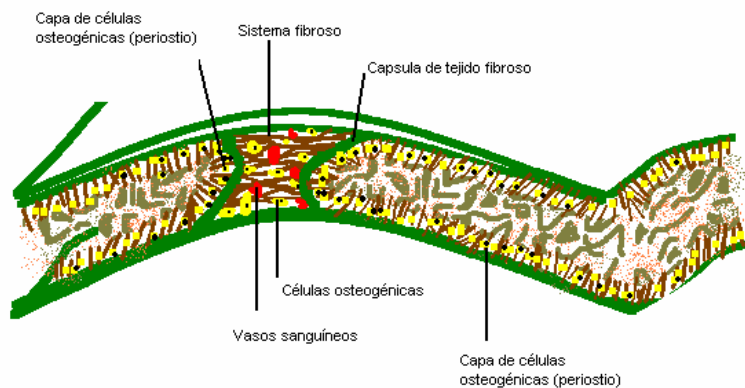


Figura 1.7B. Sutura entre huesos de la bóveda craneal

Los cartílagos secundarios son de aparición tardía y no provienen del primordio cartilaginoso del embrión, aparecen en algunos huesos membranosos como en la mandíbula y clavícula. Ghafary¹⁵ clasifica en cuatro categorías los cartílagos secundarios:

- a. Cartílagos formados por periostio o endostio sobre huesos membranosos y endocondrales o en cultivos y transplantes.
- b. Cartílagos formados ectópicamente en tejidos conectivos blandos.
- c. Extraesqueletal.
- d. Cartílagos elásticos.

Acerca de los cartílagos secundarios, Petrovic¹⁶ destaca que a diferencia de los cartílagos primarios, en los cuales las células que se dividen son los *condroblastos*, rodeados por una matriz cartilaginosa que los aísla de aquellos factores locales que pueden limitar o estimular el crecimiento cartilaginoso, en cartílagos secundarios existentes en el cóndilo mandibular, apófisis coronoides y en la sínfisis mandibular, las células que se dividen son los *precondroblastos* que no están rodeados por una

matriz cartilaginosa y, por consiguiente, no están aisladas de las influencias de los factores locales. De ahí se explica en cierta forma, el comportamiento del cóndilo mandibular, en el cual los factores extrínsecos locales, como la aparatología ortopédica, pueden modificar la velocidad y cantidad de crecimiento del cartílago. Los resultados de la estimulación de cartílagos secundarios en ratas fueron confirmados en monos por Graber¹⁷ y MacNamara¹⁸.

En el compartimiento mitótico del cartílago secundario, Petrovic^{16,19} demuestra en cultivos celulares y en transplantes, que existen dos tipos de células: esqueletoblastos y precondroblastos. El esqueletoblasto es una célula primitiva pluripotencial parecida al fibroblasto que se deriva de células mesenquimatosas y puede diferenciarse en *precondroblasto*, *preosteoblasto* u *osteoblasto*. El precondroblasto es una célula diferenciada que únicamente madura para formar un condroblasto secundario. La multiplicación de éstos se controla por factores intrínsecos o extrínsecos locales y generales (véase **Figura 1.8**).

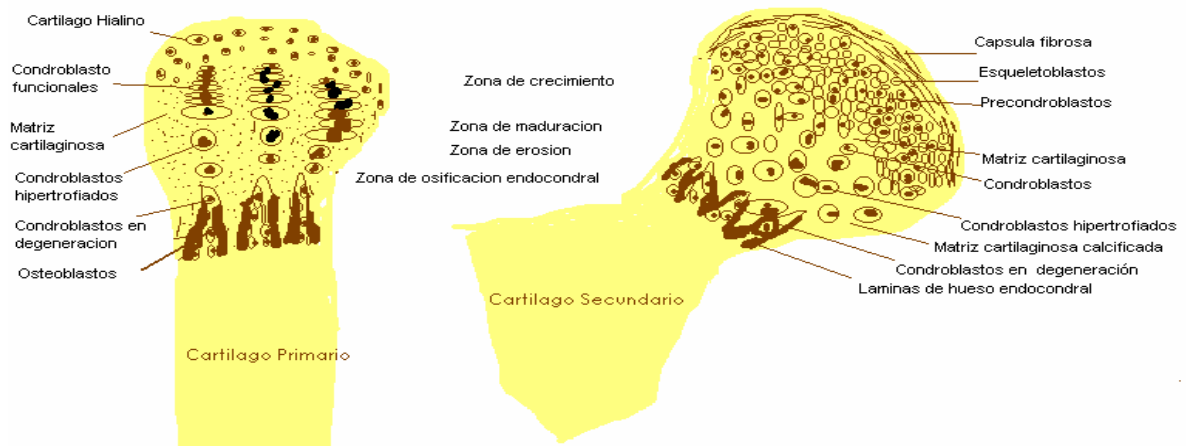


Figura 1.8 Cartílago primario y secundario.

El hueso aumenta de tamaño por aposición en su superficie periostal o endostal. El cartílago crece tanto por crecimiento pericondral como por proliferación celular y producción de matriz intercelular de las células sumergidas en la sustancia fundamental, es decir, presenta crecimiento intersticial.

El crecimiento craneal se da por remodelación ósea, modelación ósea, desplazamiento y rotación. La modelación ósea incluye la deriva o migración cortical y la traslación o desplazamiento que puede ser primario y secundario (véase **Tabla 1.2** y **Figura 1.9**). A medida que la aposición y reabsorción ocurre, la estructura ósea va a migrar con relación a una estructura fija. Esta migración pasiva de una estructura ósea por modelación es conocida como migración cortical o deriva. La superficie hacia la cual ocurre el crecimiento es de aposición, mientras la superficie opuesta es de reabsorción. No necesariamente los dos procesos se dan con la misma intensidad, pero si la actividad de aposición es un poco más intensa, los huesos se vuelven más gruesos; por ejemplo, el paladar duro que crece hacia abajo, por aposición inferior y reabsorción superior en la superficie inferior nasal. También ocurre modelación cuando hay aposición ósea en el sitio que es dejado cuando los huesos se desplazan hacia delante y reabsorción ósea en la parte anterior del hueso, hacia donde se está desplazando. Es decir, al mismo tiempo que lo anterior ocurre, todo el hueso se mueve en relación a la base de cráneo, este

movimiento por el cual todo un hueso es llevado a una nueva posición es denominado *desplazamiento*^{11,12} (véase **Figura 1.9**).

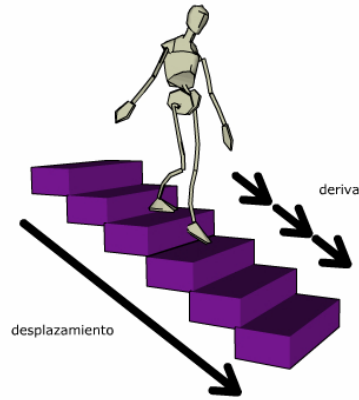


Figura 1.9 Deriva y desplazamiento

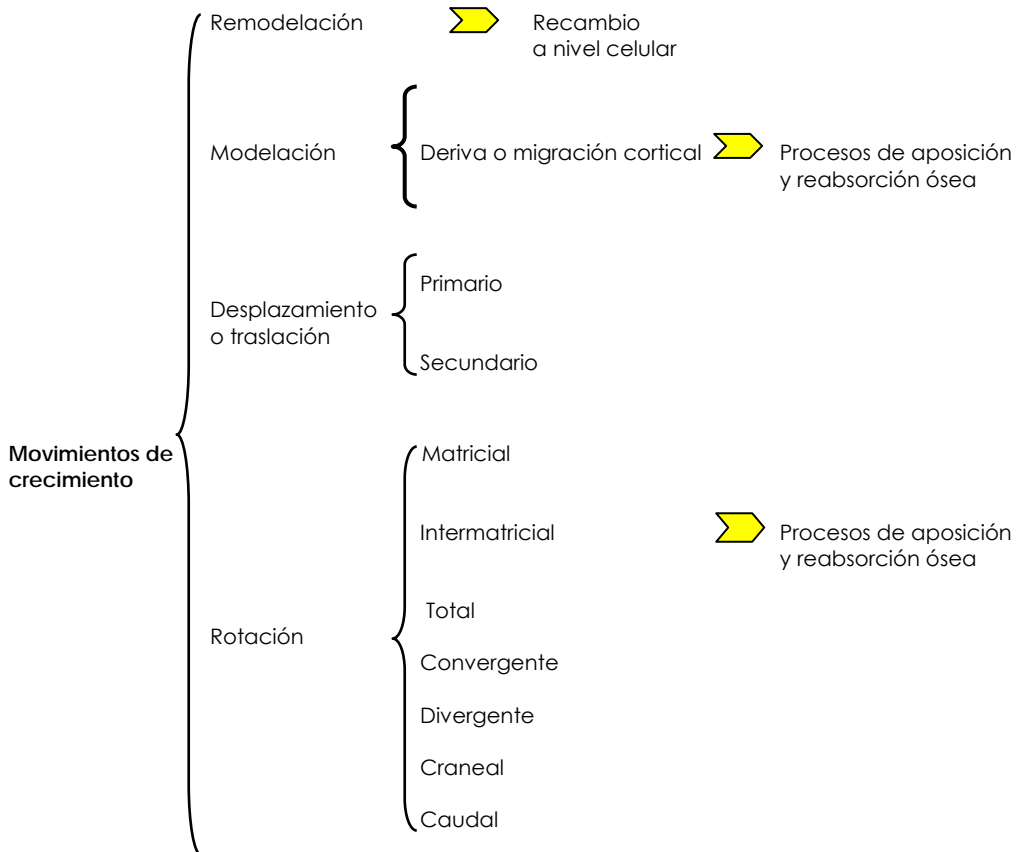


Tabla 1.2 Tipos de movimientos de crecimiento óseo.

La modelación ósea produce el tamaño, la forma y ajuste de un hueso, mientras el desplazamiento es el movimiento del hueso como un todo lejos de otros huesos, creando un espacio dentro del cual el crecimiento agranda cada uno de los huesos separados²⁰.

En el *desplazamiento primario*, el movimiento se lleva a cabo por el propio agrandamiento del hueso¹¹ (véase **Figura 1.10**).

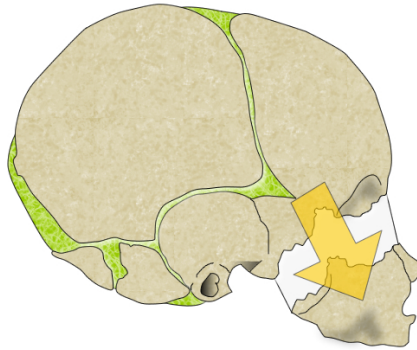


Figura 1.10 Desplazamiento primario del complejo nasomaxilar.

En el *desplazamiento secundario*, el proceso se lleva a cabo por el agrandamiento de estructuras vecinas, que llevan la estructura en cuestión¹¹ a una nueva posición (véase **Figura 1.11**).



Figura 1.11 Desplazamiento secundario del complejo nasomaxilar.

La mandíbula rota durante el crecimiento y lo hace de varias formas: *matricialmente*, es decir de manera pendular desde el cóndilo, mostrando un cambio en el ángulo articular (flecha en el cóndilo); e *intermatricialmente*, mostrando un verdadero cambio dentro de la estructura mandibular, por medio de procesos de aposición-reabsorción en el cuerpo y la rama, que se refleja en el cambio del ángulo goniaco (flecha mandibular) y que a su vez puede compensar la rotación matricial dando un resultado en el comportamiento rotacional denominado *rotación total* (véase **Figura 1.12 y capítulo 10**).

También el maxilar superior rota, de manera que se puede encontrar que ambos maxilares convergan, divergan o ambos se dirijan hacia *craneal* o ambos a *caudal* (véase **Figura 1.13**).

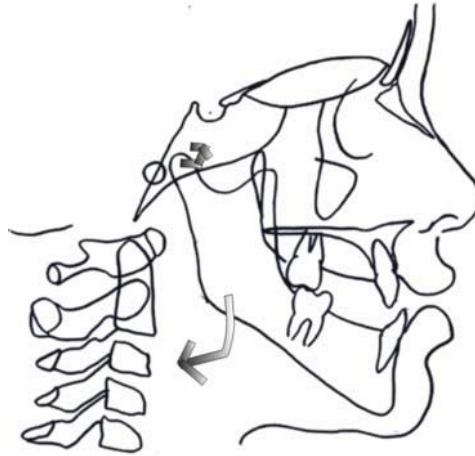


Figura 1.12 Rotación matricial, intermatricial y total mandibular.

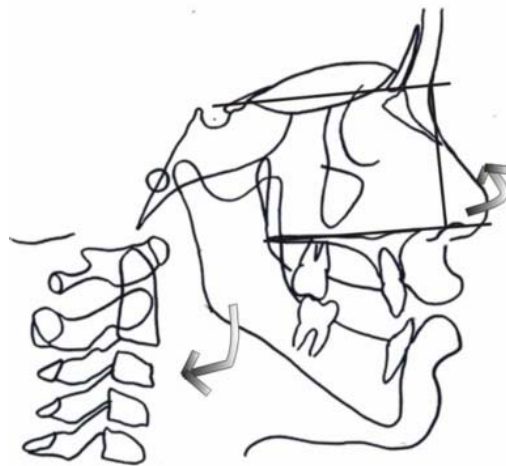


Figura 1.13 Rotación divergente de los dos maxilares

4. Teorías de crecimiento craneofacial

Los intentos para entender los mecanismos que regulan el crecimiento prenatal y posnatal del cráneo han tenido gran controversia en la historia (véase Tabla 1.3). El crecimiento puede ser definido como un incremento en tamaño por un desarrollo natural, y es consecuencia de la proliferación y diferenciación celular¹³. Los agentes responsables del crecimiento son comúnmente divididos en factores genéticos (originados en el genoma) y medioambientales (usualmente actividades mecánicas y/o funcionales) que actúan externamente. Los factores genéticos han sido divididos en intrínsecos, operando dentro de la célula de origen y los epigenéticos (un concepto introducido por Waddington, 1939, citado por Meikle¹³ e introducido en el debate craneofacial por Van Limborgh, 1972²²), también producido por el genoma pero ejerciendo una influencia en otras células o tejidos.

Los procesos de crecimiento craneofacial posnatal ocurren dentro de cada uno de sus componentes, variando en cantidad, a intervalos diferentes y en varias direcciones. El control de tal morfogénesis requiere un mecanismo biológico preciso, regulador para la iniciación y dirección de los mecanismos, patrones y velocidad del crecimiento. La regularidad con la cual la cara de un niño crece, y mantiene una morfología y semejanza a sus familiares, sugiere que los factores genéticos tienen una fuerte influencia en el crecimiento craneofacial. La morfología craneofacial es considerada ahora multifactorial, es decir, el desarrollo facial es influenciado por un número de genes y por varios factores medioambientales¹.

4.1 Teoría de Weinmann-Sicher

Weinmann JP²² afirmó que el crecimiento craneofacial como un todo era el resultado de una formación genética innata en los tejidos esqueléticos. Sus ideas llegaron a ser llamadas *teoría de la dominancia sutural*. Según él, las suturas, el cartílago y el periostio serían todos responsables del crecimiento facial bajo un fuerte control genético intrínseco.

Esta teoría propuso que la translación hacia abajo y hacia delante del complejo estomatognáticofacial es debida al crecimiento de las suturas frontomaxilar, cigomaticomaxilar, cigomaticotemporal y pterigopalatina que están localizadas oblicuamente y más o menos paralelas unas a otras, y producen una fuerza de separación en los tejidos. Esto supone no solamente que el crecimiento toma lugar en las suturas, sino que la proliferación celular dentro de la sutura puede producir una fuerza de separación que mueve los huesos; análogo a lo que sucede con la sincondrosis. Respecto a este concepto, Baume²⁰ denominó centros de crecimiento a los lugares de crecimiento endocondral con una fuerza intrínseca de separación, y *sitios de crecimiento* a los sitios de formación ósea adaptativa a influencias externas, condición que se observa en las suturas. Esta terminología ha sido ampliamente usada en la literatura.

4.2 James H. Scott

James H. Scott^{23,24}, propuso que la separación de los huesos confinada a una sutura puede darse luego de que ocurre el crecimiento de un órgano asociado, tal como el cerebro o el ojo, o el crecimiento del cartílago de la sincondrosis de la base craneal y el tabique nasal. Él apoyó esta teoría, luego de la extirpación experimental del ojo, lo cual demostró, que éste no parece ser necesario para la iniciación de la formación ósea de la órbita, sino que, el crecimiento del ojo determina el cambio en tamaño, forma y posición de la órbita^{25,26}. Es decir que, éste ejerce una influencia epigenética sobre el crecimiento orbital²⁴. También afirmó que las porciones cartilaginosas de la cabeza, cápsula nasal, mandíbula y base de cráneo estaban bajo control genético intrínseco, y que continuaban dominando el crecimiento facial posnatal. Enfatizó en forma específica cómo el cartílago del tabique nasal durante el crecimiento marcaba el ritmo del crecimiento del maxilar superior. Él mencionó que los huesos se separan en sentido transversal, tanto por el crecimiento del cerebro como por el cartílago localizado entre el cuerpo y las alas mayores del esfenoides y entre la sutura media palatina abajo y la lámina cribiforme arriba^{27,28}.

4.3 Teoría de la matriz funcional

Melvin Moss 1968^{29,30}, se opuso a la doctrina de Weinmann-Sicher, revitalizando y popularizando el concepto funcional de crecimiento craneofacial originado por Klaauw (1948-1952), quien sugirió que la morfogénesis craneal debe ser explicada en términos de la filogenia y que la forma del cráneo resultaba de las funciones de los órganos adyacentes. El documento detalla cómo la evolución de la forma del cráneo estaba estrechamente unida a los cambios en la función de esos órganos. Moss expandió este trabajo y lo convirtió en lo que se conoce como la *teoría de la matriz funcional*. De acuerdo con ésta, el origen, crecimiento y mantenimiento del esqueleto dependen casi exclusivamente de la *matriz funcional*, que comprende tejidos blandos, músculos, nervios, glándulas, dientes y cavidades que llevan a cabo tales funciones, y *unidades esqueléticas* que consisten en huesos, cartílagos o tendones, los cuales protegen y soportan la matriz. Partes de la matriz funcional pueden tener una influencia directa sobre el hueso a través del periostio, por ejemplo la función muscular en la inserción de los músculos y los dientes en el proceso alveolar, las cuales son referidas como *matriz periostal*. Este control de la osteogénesis es un proceso local que influye la modelación y deriva, y es limitado a cambios en el tamaño y la forma de pequeñas unidades anatómicas. Un efecto amplio es logrado por los tejidos y cavidades funcionales rodeadas por cápsulas, llamadas *matrices capsulares*, por ejemplo, la masa encefálica o toda la función respiratoria, las cuales producen el movimiento de todo el hueso, clasificado como desplazamiento.

La contribución del medio ambiente funcional en la regulación del crecimiento esquelético puede ser visualizada más fácilmente en la relación entre el crecimiento expansivo del cerebro y los huesos de la bóveda²⁹.

¿Cómo funcionan los espacios que regulan el crecimiento esquelético? Moss dice que el crecimiento posnatal del tercio medio facial es en parte una adaptación a la demanda funcional de un incremento en la respiración. La expansión del espacio nasal aéreo fue en su opinión el primer evento morfogenético, y el crecimiento de los cartílagos asociados y huesos fue una respuesta al incremento en el espacio de la cavidad nasal, no la causa de éste. El papel de los espacios funcionales ha sido la parte más controversial de la teoría; esto se muestra en los casos en que la vía aérea no es funcional y produce cambios en la morfología nasal.

Observando la influencia de los músculos sobre la morfología ósea, se pueden identificar tres clases de rasgos morfológicos:

- a. Aquellos que nunca aparecen a menos que el músculo esté presente; por ejemplo, la línea temporal y las líneas nucales.
- b. Aquellos que son autodiferenciados pero que requieren músculos para persistir; por ejemplo, el proceso angular de la mandíbula.
- c. Aquellos que son independientes de la presencia de los músculos con los cuales están asociados; por ejemplo, el hueso cigomático o el cuerpo de la mandíbula¹³.

En una publicación de 1997³¹ se hizo una semblanza de la teoría de la matriz funcional reportando publicaciones de Moss^{32,33,34}, en donde su trabajo entra en una nueva fase de replanteamiento y corroboración frente a los avances en las ciencias biomédica, bioingeniería y computacionales. Incluye dos tópicos: los *mecanismos de mecanotransducción* y la *teoría de la red biológica*. Los procesos de mecanotransducción trasladan la información contenida en el estímulo del periostio de la matriz funcional a señales celulares de las unidades esqueléticas. El hueso

responde a campos eléctricos exógenos. Existe un paralelo entre los parámetros de esos campos eléctricos exógenos y esos campos endógenos producidos por la actividad muscular. Describe una cadena de palancas, conectando la matriz extracelular al genoma de las células óseas, sugiriendo otra forma de regulación epigenética del genoma de las células óseas, incluyendo su expresión fenotípica.

Las uniones o nexos, intercelulares permiten a las células óseas una transmisión intercelular y subsecuentemente una información de la matriz funcional periostal, después de iniciada la mecanotransducción. Adicionalmente, los nexos actúan como sinapsis eléctricas, sosteniendo la organización del tejido óseo como una red celular conectada, y el hecho de que todos los procesos de adaptación ósea sean multicelulares. El hueso es "se sintoniza" a la frecuencia precisa de la actividad muscular esquelética.

El paradigma científico dominante sugiere que el genoma no actúa como un factor epigenético, sino que regula el crecimiento. En la ontogénesis y como conclusión general, Moss afirma que usando el método dialéctico para dilucidar la tesis y antítesis sobre el genoma y los factores epigenéticos; los factores genómicos (intrínsecos) y los epigenéticos (extrínsecos) son cada uno una causa necesaria, pero ninguno por si solo es una causa suficiente. Solamente la interacción de ambos aporta las causas necesarias y suficientes para la morfogénesis.

4.4 Teorías de crecimiento mandibular

La clásica visión unitaria del crecimiento mandibular de Weinmann and Sicher muestra al cóndilo como un centro de crecimiento primario bajo controles genéticos intrínsecos, los cuales gobiernan no solamente el crecimiento total de la mandíbula sino que también la desplaza hacia delante y abajo, regulando la relación anteroposterior del maxilar y la mandíbula. Con el surgimiento de la teoría de la matriz funcional, el papel del cóndilo fue menos importante y el punto de vista unitario fue reemplazado por el concepto del hueso como una estructura compuesta, formada por un número de unidades funcionales relativamente independientes, las cuales incluían el cuerpo, cóndilo, coronoides, ángulo y proceso alveolar. El soporte experimental para el modelo compuesto fue dado por los resultados de la condilectomía, lo cual mostró que el crecimiento del resto de la mandíbula no se afectaba ampliamente^{35,36}, y por alteración de la función de los músculos temporal y masetero^{37,38}. Los estudios mostraron que algunas partes de la mandíbula solamente alcanzan su tamaño óptimo con el total desarrollo y actividad funcional de sus músculos asociados a la masticación.

Moss también enfatizó que el cóndilo no es un centro de crecimiento primario, sino representa un sitio de crecimiento secundario o adaptativo que permite la traslación hacia abajo y delante de la mandíbula²⁹.

4.5 El modelo Atchley-Hall

El modelo Atchley-Hall para explicar los cambios morfológicos, durante el crecimiento, depende de la identificación de dos elementos³⁹:

- Unidades estructurales que responden a presiones selectivas para modificar la forma mandibular.
- Los varios factores genéticos, epigenéticos y medioambientales que interactúan para generar y modificar la morfología mandibular.

En el primer componente, la mandíbula es dividida en seis unidades estructurales: La rama, zona alveolar incisal, zona alveolar molar, área condilar, proceso coronoides y proceso angular, como Moss originalmente había propuesto. Cada una de esas unidades es derivada de células originadas en la cresta neural y las unidades alveolares fueron incluidas porque la formación y mantenimiento del hueso alveolar depende de la presencia de los dientes.

En el segundo componente del modelo se identifican los factores causales que actúan sobre esa población de células. Fueron listados cinco factores en contribución al desarrollo de la variabilidad: factores genéticos intrínsecos, factores epigenéticos, factores maternos genéticos (talla pequeña, nutrición, metabolismo materno), factores medioambientales (dieta materna, temperatura), genotipo por interacciones medioambientales.

4.6 Van Limborgh

Van Limborgh²¹ asume que el crecimiento facial posnatal es controlado por un sistema multifactorial: factores genéticos intrínsecos, factores epigenéticos locales y generales y factores medioambientales locales y generales.

Los factores genéticos intrínsecos ejercen su influencia dentro de las células, en las cuales ellos están contenidos y determinan las características de las células y tejidos (diferenciación craneal).

Los factores epigenéticos son aquellos determinados genéticamente, pero que ejercen su influencia fuera de las células y tejidos en las cuales son ellos producidos. Tales efectos pueden ser generados en estructuras adyacentes, entonces serán factores epigenéticos locales (inducción embrionaria), o tienen efectos a distancia, factores epigenéticos generales (hormonas de crecimiento o sexuales).

Los factores medioambientales locales (fuerza muscular) son de mayor relevancia en el crecimiento craneofacial posnatal que los factores medioambientales generales (alimento, aporte de oxígeno).

4.7 La investigación y descripción de Enlow

Enlow describe, a partir de cortes histológicos maxilares y mandibulares, el comportamiento de reabsorción y aposición en las diferentes áreas del hueso y los principios que rigen su crecimiento. Reporta los procesos de remodelado, recolocación, desplazamiento, contrapartes, principio de la V, etc. Ilustra de forma detallada todo su trabajo haciéndolo comprensible, es citado continuamente cuando se habla de crecimiento y desarrollo craneofacial¹¹.

4.8 Teoría del servosistema

Petrovic^{16,40,41,42} desarrolló la teoría cibernética o del servosistema, reuniendo las complejidades de la relación multifactorial involucrada en los procesos de crecimiento. Los efectos fisiológicos de los factores que controlan el crecimiento facial no se limitan a un simple orden, sino que incluyen interacciones y sistemas de retroalimentación.

Todos los factores forman un sistema estructurado, un servosistema, en el cual la posición de ajuste oclusal desempeña el papel de comparador periférico; la

posición sagital del arco dental superior es la *entrada de referencia de cambio constante* controlada por la hormona del crecimiento (STH) –somatotropina– y somatomedina, así como por el crecimiento del cartílago del tabique y por el crecimiento lingual. La posición sagital del arco inferior es, cibernéticamente, la variable controlable. La señal se origina en el comparador periférico del servosistema y produce un incremento en la actividad postural del músculo pterigoideo externo o lateral y algunos otros músculos masticatorios, permitiendo que el arco dental inferior se ajuste a una óptima posición oclusal. El incremento de la actividad muscular induce a una rotación de crecimiento posterior de la mandíbula y secundariamente a un crecimiento suplementario del cóndilo.

A partir de esta conceptualización, analizó el *modus operandi* de la aparatología ortopédica y funcional y describió por qué el cóndilo mandibular puede responder a estímulos mecánicos.

Petrovic, Stutzman y colegas describieron seis categorías de potencial de crecimiento auxológico y once tipos rotacionales, dando razón de las variaciones interindividuales del crecimiento mandibular.

4.9 Los trabajos de Bernard G. Sarnat

Sarnat realizó intervenciones quirúrgicas en tortugas, ratas, lagomorfos, cerdos, perros y monos, y observó el resultado de ellas en el crecimiento craneofacial.

Según Sarnat^{43,44} el hueso crece normalmente de tres formas:

- a. Crecimiento positivo: cuando la aposición es más activa que la reabsorción, como sucede en los niños.
- b. Crecimiento neutral: cuando la masa esquelética es constante y la reabsorción y aposición aunque activas están en equilibrio, como en los adultos.
- c. Crecimiento negativo: cuando la masa esquelética disminuye y la reabsorción es más activa que la aposición, como vemos en los ancianos.

Sarnat menciona que el tamaño y la forma del cráneo son determinados no solamente por el crecimiento de los huesos sino también por sus cavidades. Hace un análisis de las aplicaciones clínicas de sus experimentos y menciona:

- a. El crecimiento de la mandíbula, en longitud, ocurre primariamente por reabsorción del borde anterior y aposición del borde posterior de la rama. La recesión del cuerpo mandibular en un niño, como puede suceder por causa de un tumor debería no alterar el crecimiento en longitud, siempre y cuando los segmentos anterior y posterior sean mantenidos en una posición normal y los defectos corregidos por una placa o injerto óseo.
- b. Los dientes fracturados difieren del hueso por la ausencia de callo de formación y por una reacción celular limitada. El esmalte reacciona mecánicamente y es incapaz de responder con cualquier clase de inflamación o reparación. La dentina tiene una reacción indirecta, ya que la región entre los fragmentos se infiltra con células tanto de pulpa como de ligamento periodontal, formándose una unión fibrosa con reacción de odontoblastos que forman dentina de reparación a nivel pulpar. La pulpa responde, de forma variada, desde la necrosis hasta una recuperación completa, e incluso forma hueso.

- c. Los cóndilos mandibulares aportan gran parte del crecimiento mandibular. En condilectomías unilaterales, la altura facial del lado afectado es menor, la rama más corta, el proceso coronoides queda por debajo del arco cigomático. Además el hueso frontal tiene un menor desarrollo, el arco cigomático es menos largo y redondeado y la posición del canal auditivo externo y de la fosa articular es más anterior y externa
- d. La sutura frontonasal: el crecimiento de la región no se altera por la recesión de esta sutura; por consiguiente, un trauma severo en este sitio de crecimiento no debe resultar en una deformidad. Esto es aplicable en casos de trauma severo o en rinoplastias en niños o adolescentes.
- e. La sutura frontomaxilar, frontocigomática y premaxilomaxilar: el crecimiento en estas tres suturas es significativamente menor que la cantidad total de crecimiento en las suturas cigomaticotemporal y cigomaticomaxilar, éstas dos últimas están relacionadas con el movimiento anteroinferior del complejo nasomaxilar.
- f. El cartílago del tabique nasal en conejos muestra actividad proliferativa, que refleja crecimiento endocondral en el sitio de unión septoetmoidal. En niños, el trauma del tabique nasal puede resultar en una severa deformidad facial. Esto debe ser importante al tratar un niño con trauma severo, para no solamente atenderlo inmediatamente, sino hacer el seguimiento a largo plazo.
- g. Cuando se retira la sutura entre los huesos nasales, la separación entre ellos continúa sin diferencia aparente con lo normal.
- h. La extirpación de las suturas media y transversa palatina y el mucoperiostio no produce una disminución en el crecimiento del paladar ni de la cara. Se podría asumir que las suturas no hacen una contribución primaria importante al crecimiento maxilar y que la mandíbula puede ser guiada por el crecimiento maxilar, en condiciones normales. En un niño con hendidura bilateral completa, el tercio superior facial puede ser incapaz de lograr un crecimiento hacia abajo y hacia delante por la pérdida de contacto de las prolongaciones palatinas con la región septovomerar que es un sitio de crecimiento activo. Además, el trauma a la región del tabique durante los procedimientos quirúrgicos o por ejemplo sobre un paladar hendido o sobre la región del tabique, debe tener un efecto de detención del crecimiento de la parte superior del maxilar y la cara.
- i. Las sutura frontonasal y palatinas son sitios de crecimiento secundario, por consiguiente, no se espera deformidad por su compromiso.
- j. Modelación: los procesos de reabsorción y aposición son continuos. En los casos de implantes de láminas, usadas en osteotomías o fracturas craneofaciales se ha observado que los implantes se mantienen en su posición espacial original, pero los huesos se mueven alrededor del implante.
- k. El seno maxilar muestra un incremento en el volumen cuando se extraen los dientes adyacentes.
- l. Medio ambiente y crecimiento: ratas jóvenes expuestas al frío, tienen cráneo menos largo, cara más larga con relación a la bóveda craneal, nariz angosta, neurocráneo redondeado y fémur menos largo. Poblaciones que viven en sitios de gran altitud y expuestos a hipoxia y frío tienen un crecimiento posnatal más lento y un brote puberal menor que otros grupos.
- m. Relación entre dientes y maxilares: el desarrollo de los dientes y los maxilares es altamente independiente. Sin embargo, la erupción normal de los dientes posteriores mandibulares depende del crecimiento normal

de la rama, el cual a su vez depende de la actividad del cartílago condilar. En mandíbulas en crecimiento la única parte dependiente de la erupción de los dientes es el hueso alveolar.

La plasticidad biológica con variaciones del esqueleto facial es característica del hueso, donde quiera que éste se encuentre. El esqueleto joven, sin embargo, tiene una mayor adaptabilidad a cambios en la forma y función que lo que tiene el esqueleto adulto.

Las variaciones en el esqueleto facial pueden clasificarse dentro de dos categorías. La primera incluye la diferencia en proporciones de la altura facial y anchura; la segunda, las variaciones de los ángulos faciales del perfil. Los tipos extremos de altura y anchura y de tipo facial corto o largo son explicables por el papel que el cóndilo mandibular desempeña en el desarrollo de las proporciones faciales. La diferencia en proporción de crecimiento cartilaginosa del cóndilo mandibular es la responsable de la variación en longitud de la rama y la diferencia en la erupción vertical de los dientes.

4.9 Los trabajos de Inger Kjaer

Aunque la mayoría de trabajos reportados por Kjaer^{10,45-50} son en estado prenatal, se considera que muchos procesos continúan posnatalmente.

Ella asevera que la mandíbula presenta osificación endocondral en la parte anterior a los agujeros mentonianos, es decir, en la sínfisis. El cuerpo mandibular tiene osificación intramembranosa y el cóndilo mandibular crece endocondralmente en su capa germinativa. El crecimiento transversal de la mandíbula ocurre principalmente en la sínfisis hasta el primer año, luego por aposición en la parte externa del cuerpo y por el cóndilo mandibular que crece hacia atrás y hacia fuera. El crecimiento sagital es dado principalmente por el crecimiento del cóndilo mandibular. En la rama hay aposición de hueso en la parte posterior y reabsorción en la parte anterior. El crecimiento vertical es debido a la aposición en el proceso alveolar y en el margen inferior del cuerpo mandibular.

En el complejo maxilar, la mayor parte del crecimiento transversal tiene lugar en la sutura media palatina, con la peculiaridad que ese crecimiento es mayor en la parte posterior que en la anterior. El crecimiento sagital ocurre como crecimiento sutural entre el complejo maxilar y los huesos que lo rodean. En la fisura incisiva no hay crecimiento sagital. Hay un poco de aposición en la parte anterior del maxilar. El crecimiento vertical es debido a la aposición del proceso alveolar y al crecimiento de la sutura frontomaxilar. También hay reabsorción en el piso de la cavidad nasal y aposición en la superficie del paladar.

La cavidad nasal se desarrolla en cercanía al complejo maxilar. En malformaciones palatinas, como el paladar fisurado, se observan desviaciones del tabique nasal y el vómer se forma como una prolongación, pero el hueso de soporte que en circunstancias normales constituye la conexión con el lado craneal del paladar duro, no se desarrolla.

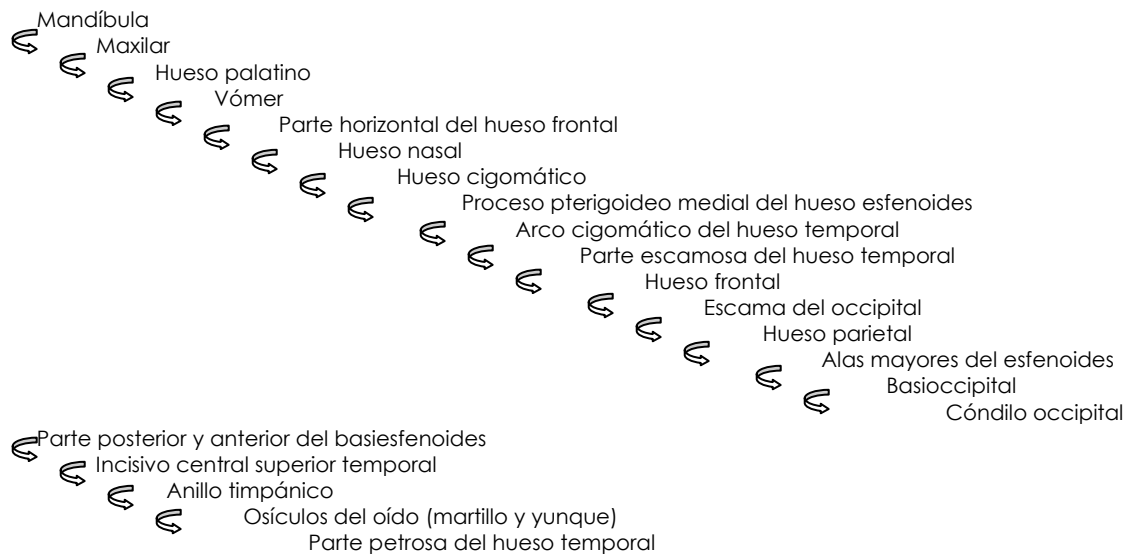
El proceso coronoides inicialmente cartilaginosa, referido como cartílago de tipo secundario igual que el cóndilo mandibular, rápidamente desaparece y luego aparece como un proceso óseo.

El proceso alveolar se forma al mismo tiempo que lo hace la formación dental. Se evidencian patrones individuales en la formación alveolar dependiente de la formación de cada diente. Esta condición parece estar asociada no solamente con el incremento en tamaño del diente sino con la migración preeruptiva?? en los maxilares y por consiguiente en el crecimiento de los maxilares.

Algunas de sus conclusiones:

- a. La maduración esquelética de la parte central de la base de cráneo no es estrictamente dependiente del tamaño del feto.
- b. Existe una consistencia extraordinaria en el patrón de maduración de los huesos craneofaciales
- c. El cierre del paladar ocurre antes que la osificación comience en la base craneal.
- d. La elevación y fusión de los procesos palatinos ocurre cuando los huesos del primer dedo, de la falange distal, son visibles en la mano, mientras los huesos de los pies no fueron reconocibles radiográficamente.
- e. Se sugiere que el tiempo de elevación de los procesos palatinos está relacionado con el desarrollo del hueso vómer, porque esto consistentemente ocurre previo a la osificación de él.
- f. La maduración esquelética presenta alguna coincidencia con el desarrollo de pies y manos.

Kjaer ha establecido la siguiente secuencia en la osificación, ((véase **Capítulo 10**)).



Teorías de crecimiento	Sicher	1952	Dominancia sutural
	James J. Scott	1953-1963	Dominancia cartilaginosa
	Melvin Moss	1962-1997	Matrices funcionales
	Van Limborgh	1972	Factores genéticos, epigenéticos y medioambientales
	Donald Enlow	1954-1990	Principios de crecimiento
	Alexandre Petrovic	1967- 1993	Teoría del servosistema
	El modelo Atchley-Hall	1991	Unidades estructurales y factores epigenéticos
	Bernard G. Sarnat	1953-1997	Experimentación quirúrgica y su relación con el crecimiento craneofaciodental posnatal.
	Kjaer Inger	1974-1999	Crecimiento prenatal

Tabla 1.3 Teorías de crecimiento y desarrollo craneofacial.

Referencias

1. Sperber GH. **Craniofacial Embriology**. Fourth edition. Wright, Cambridge, 1989.
2. Kraus BS, Jordan RE. **The Human Dentition before Birth**. Lea & Febiger, Philadelphia, 1965.
3. Jorgensen K. **The deciduous Dentition**. Acta Odont. Scand 1956; 14(suppl 20).
4. Dahlberg A. **The dentition of the American Indian**. Papers on the Physical Anthropology of the American Indian, The Viking Fund, Inc., New York, 1949.
5. Tratman E. **A comparison of the Teeth of People; Indo-European Racial Stock with the Mongoloid Racial Stock**. Dent. Res 1950; 70: 31-53, 63-88.
6. Hrdlicka A. **Shovel-shaped Teeth**. Amer. J. Phys. Anthropol. 1920; 3:429-465.
7. Kraus B. **The Genetics of the Human Dentition**. J Forensic Sciences 1957; 2:419-427.
8. Krogman W. **Anthropological Aspects of the Human Teeth and Dentition**. J. Dent. Research 1927; 7:1-108.
9. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. **Errors of morphogenesis: concepts and terms**. J. Paediatr 1982; 100:160-5.
10. Kjaer Inger, Keeling JW, Fischer H. Birgit. **The prenatal Human cranium-Normal and pathologic development**. Munksgaard. Copenhagen, 1999.
11. Enlow DH. **Facial Growth**. Third edition. W.B. Sander, Philadelphia, 1990.
12. Thilander B, Ronning O. **Introduction to Orthodontics**. Second edition. Gothia, Göteborg, 1995.
13. Meike MC. **Craniofacial Development, Growth and Evolution**. First edition. Bateson Publishing, Bressingham, Norfolk, England, 2002
14. Williams PL. **Gray's Anatomy**. 38th edition. Ed. Churchill Livingstone, London, 1995.
15. Ghafari J, Heeley JD, Shapiro IM. **Morphologic study of cartilages of the rat craniofacial skeleton: classification as osteogenic and/or supportive**. In: Davidovich Z (ed). The biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation, The Ohio State University College of Dentistry, Columbus, Ohio, U.S.A., 1992; 445-453.
16. Petrovic A, Stutzman J. **Metodología experimental y resultados de los estudios aplicados sobre el crecimiento craneofacial. Ortopedia dentofacial con aparatos funcionales**. En: Graber TM, Rakosi T, Petrovic A. Ortopedia dentofacial con aparatos funcionales, edición en español. Harcourt Brace de España, 1998.
17. Graber LW. **The alterabilidad of mandibular growth**. In: MacNamara JA, Jr. (ed). Determinants of mandibular form and growth, Monograph 4, Craniofacial Growth Series, Ann Arbor, Michigan, 1975.
18. McNamara JA Jr., Connelly TG, McBride MC. **Histological studies of temporomandibular joint adaptation**. In: McNamara JA Jr. (ed). Control mechanisms in craniofacial growth, Monograph 3, Craniofacial Growth Series, Ann Arbor, Michigan. Center for human growth and development, University of Michigan, 1975.
19. Petrovic AG. **An experimental and cybernetic approach to the mechanism of action of functional appliances on the mandibular growth**. In: McNamara JA, Jr. (ed). Maloclusión and the periodontum, Monograph 15, Craniofacial Growth Series, Ann Arbor, Mich. Center for Human Growth and Development, University of Michigan, 1984.
20. Baume LJ. **Principles of cephalofacial development revealed by experimental and comparative study**. Am J Orthd Dent Orthop 1961; 19:55-61.
21. Van Limborgh J. **The role of genetic and local environmental factors in the control of postnatal craniofacial morphogenesis**. Acta Morph Nederland. Scand 1972; 10:37-47.
22. Weinmann JP, Sicher H. **Bone and Bones: Fundamentals of bone Biology**. C.V. Mosby, St Louis, 1947.
23. Scott JH. **The cartilage of the nasal septum**. British Dental Journal, 1953; 95:37-43.
24. Scott JH. **Growth at the facial sutures**. Am J of orthod 1956; 42:381-387.
25. Bellairs A d'A. **Skull development in chick embryos after ablation of one eye**. Nature 1965; 176:658-659.
26. Coulombre AJ, Crelin ES. **The role of the developing eye in the morphogenesis of the avian skull**. Am J of Physical Anthr 1958; 16:25-38.
27. Scott JH. **The growth in width of the facial skeleton**. Am J. Orthodontics 1957.
28. Scott JH. **The analysis of facial growth from fetal life to adulthood**. Am J. Orthodontics 1963; 33(2).
29. Moss ML. **The primacy of functional matrices in orofacial growth**. Dental practitioner 1968; 19:65-73.
30. Moss ML. **The functional matrix**. In: B.S., R.A. Riedel (eds). vistas in orthodontics. Lea & Febiger, Philadelphia 1962; 85-98.
31. Moss ML. **The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction**. Am J Orthd Dent Orthop 1997; 112:8-11. 1197a.
32. Moss ML. **The functional matrix hypothesis revisited. 2. The role of an osseous connected cellular network**. Am J Orthd Dent Orthop 1997; 112:221-226. 1197b.
33. Moss ML. **The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis**. Am J Orthd Dent Orthop 1997; 112: 338-342. 1197c.

34. Moss M.L. **The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis.** Am J Orthod Dent Orthop 1997; 112: 410-417. 1197d.
35. Jolly M. **Condylectomy in the rat: an investigation into the ensuing repair process in the region of the temporomandibular joint.** Australian Dental Journal 1961; 6:243-256.
36. Gianelly AA, Moorrees CF. **Condylectomy in the rat.** Archives of Oral Biology 1965; 10:101-106.
37. Washburn SL. **The relation of the temporal muscle to the form of the skull.** Anatomical Records 1947; 99:239-248.
38. Avis V. **The significance of the angle of the mandible: an experimental and comparative study.** Am J of Phys Anthropol 1961; 19:55-61.
39. Atchley WR, Hall BK. **A model for developmental and evolution of complex morphological structures and its application to the mammalian mandible.** Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society 1991; 66:101-157.
40. Petrovic A, CharlierJP, Herrman J. **Les mécanismes de croissance du crâne. Recherches sur le cartilage de la cloison nasale et sur les sutures crâniennes et faciales de jeunes rats en cultures d'organes.** Bulletin de l'Association Anatomique 1968; 143:1376-1382.
41. Petrovic AG. **Auxologic categorization and chronologic specification for the choice of appropriate orthodontic treatment.** Am J Orthod Dent Orthop 1994; 105:192-205.
42. Petrovic AG, Stutzman JJ. **The concept of the mandibular tissue-level growth potential and the responsiveness to a functional appliance.** In: Graber TM (ed.) Orthodontics: state of the art, essence of the science, Mosby, St Louis, 1986.
43. Sarnat BG, Wexler MR. **Growth of the face and jaws after resection of the septal cartilage in the rabbit.** Am J of Anat 1966; 118:755-758.
44. Sarnat GB. **A retrospective of personal craniofaciodental research and clinical practice.** Plastic and reconstructive surgery, 1997.
45. Kjaer I. **Histochemical investigation on the symphysis menti in the human fetus related to fetal skeletal maturation in the hand and foot.** Acta Anat (basel) 1975; 93:606-33.
46. Kjaer I. **Histochemical and radiologic studies of the human fetal mandibular condyle.** Scand J Dent Res 1978; 86:279-99.
47. Kjaer I. **Prenatal skeletal maturation of the human maxilla.** J Craniofac Genet Dev Biol 1989; 9:257-64.
48. Kjaer I. **Human prenatal palate closure related to skeletal maturity of the jaws.** J Craniofac Genet Dev Biol 1989; 9:265-70.
49. Kjaer I. **Radiographic determination of prenatal basicranial ossification.** J Craniofac Genet Dev Biol 1990; 10:113-23.
50. Kjaer I. **Human prenatal palatal shelf elevation related to craniofacial skeletal maturation.** Eur J Orthod 1992; 14:26-30.