



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Pruebas de biocompatibilidad para un prototipo de
conformador nasal.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PRÓTESIS MAXILOFACIAL

P R E S E N T A:

MARIO ALBERTO RODRÍGUEZ DÍAZ

TUTOR: Esp. RENÉ JIMÉNEZ CASTILLO

ASESOR: Dra. EILEEN URIBE QUEROL

ASESOR: Esp. ANA HELÍ CUADROS PENICHE

MÉXICO, Cd. Mx.

V. B. O.
7/XI/19

2019

Nombre: Mario Alberto Rodríguez Díaz

Especialidad: Prótesis Maxilofacial

Teléfonos: 56-19-94-22 / 55-34-88-93-49

Correo: mariorodiaz@gmail.com

Forma titulación: Trabajo de investigación

No. CVU: 857079

Generación: 2017-2019



Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Solicitud de Patente de Invención o de Registro de Modelo de Utilidad o de Registro de Diseño Industrial

Homologación del formato
ARMIPO 007
Fecha de publicación del formato en el DOF
14/05/2018

Fecha y hora de recepción

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisoral de Patentes

Datos generales de la solicitud

- Solicitud de Patente de Invención
- Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad
- Solicitud de Registro de Diseño Industrial específico
- Modelo Industrial
- Diseño Industrial

Solicitud Expediente: **MX/P/2019/002187**
 Fecha: **14/06/2019** Hora: **11:09:44**
 Folio: **MX/E/2019/054279** 218721



Datos generales de la(s) persona(s)

Persona(s) física(s)

CURP:
 Nombre(s)
 Primer apellido
 Segundo apellido
 Nacionalidad
 Teléfono (local, número, extensión)
 Correo electrónico

Persona(s) moral(es)

RFC:
 Denominación o razón social
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 Nacionalidad **MEXICANA**
 Teléfono (local, número, extensión)
551 56 23 33 23 AL 31
 Correo electrónico

Dirección del uso de los datos contactados

Código postal (C.P.):
04510
 Calle **PASEO DE LA TORRE DE RECTORIA**
 Número exterior **516**
 Colonia **CIUDAD UNIVERSITARIA**
 Municipio o demarcación territorial **COYOACÁN**
 Entidad Federativa **CIUDAD DE MÉXICO**
 País **MEXICO**

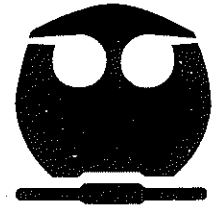
Número interno
 Localidad **COYOACÁN**
 Entre calles
 Calle posterior

Datos generales de la persona inventora o colaboradora

CURP:
 Nombre(s) **RENÉ**
 Primer apellido **JIMÉNEZ**
 Segundo apellido **CASTILLO**
 Nacionalidad **MEXICANA**
 Teléfono (local, número, extensión) **551 56 2283 26**

Correo electrónico

Continúa en anexo



FACULTAD DE QUÍMICA
COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO
Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO
OFICIO/FQ/CICUAL/362/19
ASUNTO: DICTAMEN

M. en C. HÉCTOR RICO MORALES
UNIPREC
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.
Presente

Por éste medio le informamos que el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Química, UNAM, ha revisado su protocolo:

“Evaluación de la biocompatibilidad del polimetil metacrilato (PMMA) termocurable. Prueba de hipersensibilidad retardada”

cuyo procedimiento se realizará de acuerdo a lo establecido en la Guía ISO-10993 Biological evaluation of Medical Devices.

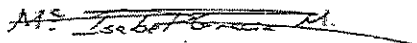
No. de animales empleados en el estudio: 15 *Cavia porcellus* /Hartley

Emitiendo el dictamen de: **APROBADO**

Con una vigencia de: 1 año posterior a la fecha de aprobación.

Sin más por el momento le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
“POR MÍ RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Ciudad de México a 2 de abril de 2019.



M. en C. Ma. Isabel Gracia Mora
Presidente

c.c.p. Dr. Felipe Cruz, Secretario Académico de Investigación y Posgrado, FQ.
c.c.p. Mtra. Patricia Santillán, Secretaria Administrativa, FQ.
c.c.p. Expediente CICUAL.

COPIA INFORMATIVA



FACULTAD DE QUÍMICA
COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO
Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO
OFICIO/FQ/CICUAL/363/19
ASUNTO: DICTAMEN

M. en C. HÉCTOR RICO MORALES
UNIPREC
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.
Presente

Por éste medio le informamos que el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Química, UNAM, ha revisado su protocolo:

“Evaluación de la biocompatibilidad del polimetil metacrilato termocurable. Prueba de reactividad cutánea.”

cuyo procedimiento se realizará de acuerdo a lo establecido en la guía ISO-10993-10 y en la monografía de Reactividad intracutánea MGA-DM 3171 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

No. de animales empleados en el estudio: 3 Conejos Raza Nueva Zelanda

Emitiendo el dictamen de: **APROBADO**

Con una vigencia de: 1 año posterior a la fecha de aprobación.

Sin más por el momento le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
“POR MÍ RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Ciudad de México a 2 de abril de 2019.

M. en C. Ma. Isabel Gracia Mora
Presidente

c.c.p. Dr. Felipe Cruz, Secretario Académico de Investigación y Posgrado, FQ.
c.c.p. Mtra. Patricia Santillán, Secretaria Administrativa, FQ.
c.c.p. Expediente CICUAL.

COPIA INFORMATIVA

Pruebas de biocompatibilidad para un prototipo de conformador nasal.

Mario Alberto Rodríguez Díaz*, Eileen Uribe Querol**, Ana Helí Cuadros Peniche***, René Jiménez Castillo****

Resumen

El labio y paladar hendido (LPH) es una de las malformaciones congénitas más comunes que afectan estructuras craneofaciales. Esta puede involucrar tanto tejidos blandos como óseos, modificando estructuras anatómicas tales como el labio superior, nariz y maxilar en diferentes grados. De igual forma estos pacientes van a presentar dificultades en las funciones vitales como la respiración, masticación, deglución y el habla.

Los pacientes que presentan esta malformación deben ser tratados de forma multidisciplinaria con el objetivo de brindarles mejor calidad de vida tanto física, social y psicológica. Por ello, son sometidos a diferentes cirugías desde muy temprana edad para corregir los defectos mediante un protocolo bien elaborado que se realizará en el transcurso de su desarrollo biológico.

El principal enfoque de los cirujanos es la corrección de la fisura de la cavidad bucal y muchas veces dan poca importancia a la deformidad nasal asociada a la malformación. El uso de los conformadores nasales en recién nacidos que presentan LPH unilateral o bilateral, ha demostrado efectividad en la corrección del defecto nasal antes y después de la cirugía.

Con el tiempo se han pensado en nuevas técnicas quirúrgicas y ortopédicas con el fin de mejorar la deformidad nasal, pero no se han obtenido resultados cien por ciento efectivos a largo plazo ya que los pacientes presentan colapso de los cartílagos nasales durante su crecimiento.

Por el momento no se ha descrito alguna técnica ortopédica transquirúrgica aplicada a pacientes adultos con secuela de LPH, quienes son sometidos a cirugías para correcciones estéticas como el colapso del cartílago nasal.

En este trabajo se presenta el procedimiento que se llevó a cabo para la elaboración de un prototipo de conformador nasal transquirúrgico, así como las pruebas de citotoxicidad, reactividad intracutánea y de hipersensibilidad retardada, las cuales resultan aprobadas para su uso en pacientes sin causar algún efecto secundario.

Palabras clave: labio y paladar hendido, ortopedia maxilar, conformador nasal, transquirúrgico.

* Alumno segundo año de la especialidad en Prótesis Maxilofacial de la DEPeI.

**Profesora del Laboratorio de Neurobiología y Desarrollo Craneofacial DEPeI.

*** Profesora adscrita de la especialidad en Prótesis maxilofacial de la DEPeI.

**** Coordinador de la especialidad en Prótesis maxilofacial de la DEPeI

Abstract

Cleft lip and palate are one of the most common congenital malformations affecting craniofacial structures. This can involve both soft and bone tissues, modifying anatomical structures such as the upper lip, nose and maxilla in different degrees. Also, these patients will present difficulties in vital functions such breathing, chewing, swallowing and speech.

Patients with this malformation should be treated in a multidisciplinary manner to provide them with a better quality of physical, social and psychological life.

Therefore, they undergo different surgeries from a very young age to correct the defects, by a well-crafted protocol to be carried out in the course of its biological development.

The focus of surgeons is the correction of the cleft of the oral cavity and give little importance to nasal deformity associated with malformation. The use of nasal conformers in newborns with unilateral or bilateral cleft lip and palate has shown effectiveness in correcting the nasal defect before and after surgery.

Over time, new surgical and orthopedic techniques have been thought to improve nasal deformity, but good results have not been achieved in the long term because patients have nasal cartilage collapse during their growth.

At the moment, no trans-surgical orthopedic technique applied to adult patients with a sequel of the cleft lip and palate has been described, who undergo surgery for aesthetic corrections such as nasal cartilage collapse.

This paper presents the procedure that was carried out for the elaboration of trans-surgical nasal conformer, as well as test of toxicity, intracutaneous reactivity and delayed hypersensitivity, which are approved for use in patients without causing any side effects.

Keywords: cleft lip and palate, maxillary orthopedics, nasal conformer, trans-surgical.

Introducción

El labio y paladar hendido (LPH), es una malformación craneofacial congénita de carácter multifactorial producida por defectos embriológicos, en la cual se ven afectadas diferentes estructuras tanto de la boca como de la cara, por ejemplo, paladar blando y duro, el vestíbulo anterior de la boca, labio superior, piso de la nariz y cartílago alar, que a su vez estos daños en dichas estructuras van a perjudicar los mecanismos respiratorios, deglutorios, audición y el habla del paciente que la presenta.(1)

Se estima que la incidencia mundial de LPH es de 0.8 y 1.6 casos por cada 1,000 nacidos vivos. En México hay 3,521 casos nuevos al año, esto corresponde a 9.6 casos nuevos por día, es decir, 1 caso por cada 850 nacidos.(2)

El labio y paladar hendido representa el 50% de los casos en hombres y mujeres; el labio hendido es más frecuente en hombres con un 25%, en tanto que el paladar hendido es más frecuente en mujeres. En términos generales, la frecuencia de labio hendido aislado es de 21%, la fisura palatina aislada del 33%, y ambas malformaciones es del 46%.(3)

El tratamiento integral del LPH, debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario formado por cirujanos plásticos y maxilofaciales, otorrinolaringólogos, odontólogos, psicólogos, foniatras, pediatras, ortodoncistas y genetistas, los cuales deberán trabajar de forma coordinada en la evaluación y tratamiento de los problemas del paciente.

Los pacientes que presentan esta malformación requieren por lo menos cuatro eventos quirúrgicos, distribuidos de la siguiente manera:

- Primera: a los tres meses de edad para realizar la queiloplastia.
- Segunda: entre los doce y dieciocho meses de edad para la palatoplastia.
- Tercera: se hace entre los 6 y 8 años de edad para colocación de injerto óseo alveolar.
- Cuarta: se efectúa después de los 14 años para detallar la estética facial (rinoplastia, mentoplastia, cirugía ortognática, etc.) (3, 4)

En cuanto al tratamiento ortopédico del maxilar, la rehabilitación es un proceso muy complejo que se inicia desde el nacimiento con ortopedia prequirúrgica, con el objetivo de alinear la posición de los segmentos del maxilar fisurado para el restablecimiento de una correcta relación anatómica prequirúrgicas y el moldeado nasal.(5,6)

Durante mucho tiempo, el tratamiento quirúrgico de los pacientes con LPH se centró en el tratamiento del defecto labial y se dio poca consideración a la

deformidad nasal asociada al defecto. En medida en que se han desarrollado y perfeccionado las técnicas quirúrgicas para la corrección del labio, se ha visto la necesidad de mejorar el defecto nasal.(7)

En las fisuras donde se ha tratado el defecto labial, pero no se ha corregido la deformidad nasal se encuentran, en mayor o menor grado, las siguientes situaciones:

1. Cartílago alar descendido
2. Menor proyección y lateralización del cartílago alar
3. Escotadura en el borde alar
4. Bases asimétricas de los orificios nasales
5. Severa desviación del tabique, que incluye a todos sus segmentos
6. Desviación de la pirámide nasal

El uso de conformadores nasales en recién nacidos con LPH unilateral y bilateral ha ayudado a mejorar la deformidad nasal primaria. Pero no se ha descrito el uso de conformadores transquirúrgicos, por lo que se considera que es necesario hacer un estudio que evalúe si existe modificación del cartílago alar afectado con el uso de los conformadores transquirúrgicos. (7)

Ortopedia prequirúrgica

Según la Asociación Mexicana de Ortopedia Maxilar A.C., la ortopedia maxilar es la rama de la Odontología que se ocupa del estudio de las dignacias y su tratamiento. La ortopedia se encargar del tratamiento y prevención de los desórdenes óseos y funcionales de los maxilares en pacientes en crecimiento. (8)

Desde los años 50 en Europa y en Estados Unidos se tomaba en cuenta en las clínicas de labio y paladar fisurado el uso de ortopedia prequirúrgica maxilar neonatal. Se creó una teoría la cual mencionaba que la acción del aparato reduciría la distorsión nasal y labial llevando los segmentos palatinos a una relación más cercana. Durante el transcurso del tiempo se han descrito distintos tipos de ortopedia prequirúrgica en la literatura, desde aparatos activos fijos hasta placas pasivas. En resumen, los aparatos activos son aquellos que van a forzar los segmentos maxilares a estar en una posición específica haciendo uso de resortes o tornillos; por otra parte los aparatos pasivos son aquellos que sugieren una inducción a la alineación de la arcada durante el crecimiento dando ajustes a la placa para asegurar el correcto desarrollo de los segmentos.(9)

Durante muchos años se fueron creando y modificando prótesis para tratar de mejorar la calidad de vida del paciente neonato con LPH en el aspecto funcional, social y psicológico.

Una de las prótesis más aceptadas hasta la actualidad es la realizada por Grayson y Cutting, a la que llamaron (NAM) Moldeado Naso-Alveolar, la cual corrige la posición de los segmentos maxilares, los labios y la nariz. (10)

Los objetivos del uso del NAM son los siguientes:

- Disminución de la deformidad causada por la fisura
- Moldeado activo y reposición de los procesos alveolares
- Aumento de longitud y enderezamiento de columela
- Aproximación de segmentos en reposo
- Simetría de cartílagos alares
- Proyección de la punta nasal (1)

Por otro lado, la ortopedia prequirúrgica también está enfocada a la remodelación de los cartílagos alares mediante el uso de moldeadores nasales con la finalidad de reposicionar y reorientar el correcto crecimiento nasal para disminuir las cantidades de secuelas durante el desarrollo del individuo.(11) Es por ello que antes de la queiloplastia, los moldeadores nasales modifican la depresión del ala nasal por la fisura, mejorando la proyección de la punta nasal y elongando ligeramente la columela.(12)

El tratamiento prequirúrgico se completa aproximadamente a los 5 meses de edad, antes del cierre del paladar primario luego se retira el aparato y se realiza la primera intervención quirúrgica.(6)

Conformadores nasales

Es frecuente que tras la queilorinoplastia primaria del paciente con LPH, el cartílago alar tienda a recuperar la morfología previa a la cirugía. Por lo que se recomienda el empleo de conformadores nasales que mantengan la nueva morfología obtenida, impidiendo la acción de fuerzas de deformación producidas por la cicatrización. (13)

Los conformadores nasales son aditamentos que trabajan la deformidad nasal mediante el concepto de ortopedia funcional, fundamentada y sustentada en la íntima relación entre la forma, estructura y función.

En la actualidad hay conformadores prefabricados, por lo general están hechos de silicón médico, los cuales ya tienen medidas estandarizadas y es fácil la colocación de acuerdo con la medida elegida por el especialista. (7)

Los conformadores nasales fabricados se pueden elaborar con diferentes tipos de materiales biocompatibles como son, silicón, tubos de succión, tubos nasogástricos, catéteres, elaborados con acrílico, tornillo de expansión, conformadores elaborados con clips para papel.

De acuerdo con la clasificación de Kernahan y Stark el LPH primario puede ser completo o incompleto. Cuando se trata de fisura completa las características que presentan son poca proyección de la punta nasal, domo nasal deprimido, columela corta y desviada, el ala nasal se encuentra deprimida en el lado de la fisura, en estos casos se puede usar aditamentos como: (14)

- Conformadores nasal prequirúrgicos: Antes de la queiloplastia los conformadores nasales ayudan a manipular la depresión del ala de la nariz, mejoran la proyección de la punta nasal y además ayudan a elongar ligeramente la columela en etapas tempranas.
- Conformadores nasales postquirúrgicos: En casos de secuela de LPH, es decir posterior a la rinoplastia primaria, los conformadores nasales ayudan a evitar el colapso nasal, evitan la recaída del ala nasal, ayudan a tener vías aéreas más permeables y que no existan adherencias quirúrgicas por las secreciones nasales y por la contracción de la cicatrización.

A través del tiempo se ha observado que los pacientes con LPH tratados tanto con ortopedia prequirúrgica como postquirúrgica, al finalizar su tratamiento integral aún presentan colapso de los cartílagos del ala de la nariz. En el mercado únicamente existen dispositivos médicos preoperatorios y postoperatorios para correcciones del cartílago nasal de pacientes con labio y paladar hendido sin obtener resultados cien por ciento aceptables, por lo que se ideó un dispositivo que fuera transquirúrgico para poder mejorar la estética nasal de dichos pacientes. Por el momento no se ha descrito alguna técnica ortopédica con dispositivo médico transquirúrgico aplicada a pacientes adultos con secuela de LPH para correcciones estéticas como el colapso del cartílago nasal.

Es por ello, que se desarrolló un conformador nasal transquirúrgico como alternativa innovadora con la cual se pueda resolver ese problema, cuya solicitud se encuentra en trámite de protección por el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI; folio MX/E/2019/054279) . Esta invención es un conformador del cartílago del ala nasal para mejorar la estética de la nariz y que esta no se colapse en pacientes con secuela de labio y paladar hendido. Para cumplir con las normas oficiales mexicanas de seguridad de dispositivos médicos, el material del que está hecho el conformador debe cumplir con las pruebas preclínicas. En este trabajo se realizarán tres de estas pruebas preclínicas.

Hipótesis

El material con el que se realizará el dispositivo médico cumple con lo requerimientos de bioseguridad.

Objetivos

- Evaluar la citotoxicidad *in vitro* del material del dispositivo médico.
- Evaluar la reactividad intercutánea generada por el material del dispositivo médico en conejos.
- Evaluar la hipersensibilidad retardada generada por el material del dispositivo médico en cobayos.

Materiales y métodos

Para la elaboración de los conformadores nasales, se hicieron diferentes pruebas en laboratorio de biocompatibilidad para poder cerciorarse de que el material con el cual se va a realizar dicho dispositivo cumpla con todas las normas correspondientes para poder ser utilizado de forma transquirúrgica en los pacientes con secuelas de labio y paladar hendido sin presentar algún efecto secundario. Dichas pruebas de biocompatibilidad fueron avaladas por el Comité Institucional Para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. OFICIO/FQ/CICUAL/362/19 y OFICIO/FQ/CICUAL/363/19.

Fabricación de cuadros del material

El objetivo de realizar los cuadros del material es para someterlos a las siguientes pruebas: Citotoxicidad, Reactividad intracutánea e Hipersensibilidad retardada.

El procedimiento que se siguió para hacerlos es el siguiente:

1. Se unen dos hojas de cera rosa toda estación (Rogson Wax, hecho en México por MDC Dental S.S de C.V. Zapopan, Jalisco) de 1.5mm, con ayuda de un mechero de alcohol. Los cuadros tendrán una medida de 2.9 cm²
2. Utilizando una gasa humedecida con 5 gotas de monómero autopolimizable (MDC Dental) se va a pulir la superficie de cada cuadro de cera.
3. La medida final de cada uno de los cuadros de cera deber ser de 2.9cm² de área y 2.6 mm de grosor.
4. Pesar 92 g de yeso piedra tipo III (Magnum, hecho en México por MDC Dental S.S de C.V. Zapopan, Jalisco)
5. En una taza de hule se mezclaron los 92 g se yeso con 23.4 ml de agua hasta tener una mezcla homogénea.
6. Una vez mezclado el yeso, se vacía en la mufla de caja de muerto.
7. Se coloca el cuadro de cera horizontalmente, sumergiendo la mitad de este en el yeso y se espera a que fragüe 10 minutos.
8. Se va a colocar separador de yeso en toda la superficie del yeso y se deja secar.
9. Se coloca la contramufla, se llena de yeso vibrándolo para evitar formación de burbujas y finalmente se coloca la tapa de la mufla.
10. La mufla se coloca en una prensa de metal para evitar la expansión del yeso y se deja fraguar.
11. Una vez que fragua el yeso, se retira la mufla de la prensa y se mete a una olla con agua hirviendo durante 10 minutos aproximadamente hasta que la cera se haya derretido.
12. Se saca la mufla de la olla y una vez fría la mufla y el yeso se talla con un cepillo de dientes enjabonado para quitar residuos de cera, después se enjuaga y se deja secar.

13. Una vez seco y limpio el yeso, se coloca separador de yeso-acrílico (SEPYA, hecho en México por MDC Dental S.S de C.V. Zapopan, Jalisco) con ayuda de un pincel.
14. Se prepara el material siguiendo las instrucciones del fabricante. Mezclar en un godete de vidrio tres porciones de polvo por una de líquido.
15. El material se coloca sobre la parte inferior de la mufla para posteriormente colocar la contramufla.
16. Se prensa la mufla hasta que el material fluya por los bordes. Limpiar el excedente y continuar prensando hasta donde dé el torque.
17. Dejar reposar la mufla prensada por 12 horas.
18. Colocar la mufla prensada en una olla con agua a temperatura ambiente sobre la estufa a fuego alto hasta alcanzar la ebullición. Mantener en ebullición durante 8 horas.
19. Sacar la mufla y dejarla secar a temperatura ambiente durante 15 minutos.
20. Se abre la mufla con un cuchillo de yeso para retirar la muestra del material.
21. Se recortan los excedentes de material con motor de banco de baja velocidad (Red wing. Handermfg, Co. Inc., 26AM) y piedra montada rosa.
22. Pulir al alto brillo con motor de banco, pasando primero manta de fieltro fina con polycril (MDC Dental) y al final manta de fieltro con blanco de España (Rhino) para abrillantar.
23. Hacer 7 orificios en uno de los cuadros y 8 en el otro para distinguir cada uno con una fresa de baja velocidad de bola de carburo número 6.

A) Prueba de citotoxicidad para un dispositivo médico según la ISO 10993

1. OBJETIVO

Conocer si la elución del dispositivo médico utilizado produce citotoxicidad en la línea celular de fibroblastos NCTC clone 929 (ATCC® CCL-1).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Producto de prueba

Los productos de prueba fueron provistos por el patrocinador.

- Placa de material MDC 7
- Placa de material Melio Dent 8

- Placa de material color rojo
- Placa de material color azul

2.2 Preparación de eluciones

Se utilizó la guía ISO 10993-12:2012 que se refiere a la preparación de la muestra. Las muestras se prepararon en condiciones y procedimientos que aseguraban la

esterilidad del producto y dentro de una campana de flujo laminar CFCC-UNIPREC-01, el material se pesó en la abalanza analítica BACC-UNIPREC-02 colocando el producto en un tubo Falcon de 50 mL estéril.

Se realizó la elución con el siguiente disolvente; elución con medio EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) con 10% de Suero Fetal Bovino. Para calcular el volumen del disolvente que se agregará para preparar la elución, se utilizará la relación de 0.2 g del material por mililitro de disolvente. La elución se incubará a 37°C en la incubadora INCC-UNIPREC-01, por un periodo de 24 horas.

2.3 Sistema de prueba y diseño experimental

La línea celular a utilizar en estos ensayos es la NCTC clone 929 (ATCC® CCL-1). El medio para la proliferación será en recomendado por ATTC (Medio EMEM) y con 10% Suero Fetal Bovino. La proliferación se realizará bajo las condiciones estándares de cultivo (37°C, 5% CO₂) en la incubadora INCC-UNIPREC/01 hasta un 80-90% de confluencia. Una vez alcanzado este porcentaje se procederá a realizar el ensayo de citotoxicidad colocando 20,000 células por pozo en placas de 96 pozos y como se describe en el procedimiento normalizado de operación para la prueba de actividad citotóxica (PNOAC/UNAM/UNIPREC-01). Las concentraciones utilizadas en el ensayo son concentraciones porcentuales del 10 al 100% del medio de elución.

2.4 Ensayo de citotoxicidad

El ensayo de la inhibición de la proliferación celular con sulforrodamina B es un método utilizado para evaluar la actividad citotóxica *in vitro* y está basado en la comparación de la cantidad de colorante unido a proteínas de membrana de células adheridas tratadas con respecto a células adheridas no tratadas. La sulforrodamina B es una aminoxanteno de color rosa brillante con dos grupos sulfónicos que se enlazan en los residuos básicos de aminoácidos en condiciones ligeras de acidez y se disocia en condiciones de pH básico, absorbe a una longitud de onda de 490nm (lector de placas LECC-UNIPREC-01) de acuerdo con lo descrito en el (PNOAC/UNAM/UNIPREC-01). La cantidad de sulforrodamina B enlazada en la membrana celular es directamente proporcional a la masa celular y con esto a la viabilidad celular.

Una vez obtenidas las absorciones de las placas, se realizará la determinación del porcentaje de células adheridas al final del experimento, el cual indica el porcentaje de células viables al momento de la fijación. Se considera la proliferación celular máxima (100%) de los pozos que no reciban tratamiento del compuesto de prueba (control negativo).

Cabe hacer mención que cada una de las concentraciones ensayadas se medirán por triplicado y en dos ensayos independientes para asegurar la cantidad y calidad de datos necesarios a fin de que la potencia de la prueba sea adecuada ($1-\beta > 0.9$).

2.4 Análisis de datos

Según la guía ANSI/AAMI/ISO 10993-5:2009, se considera que una baja mayor al 30% en la viabilidad resulta en un producto citotóxico, de acuerdo con la guía nos plantea el grado de citotoxicidad (cuadro1).

Cuadro 1.- Grado de citotoxicidad

Grado	Reactividad	Condiciones de cultivo
0	Ninguna	Discretos gránulos intracitoplasmáticos, no hay lisis celular, no existe reducción del crecimiento celular.
1	Insignificante	No más del 20% de las células son redondas, pérdida de anclaje y sin gránulos intracitoplasmáticos o cambios en la morfología; ocasionalmente se presenta lisis celular, ligera inhibición del crecimiento celular.
2	Leve	No más del 50% de las células son redondas y no más del 50% de inhibición del crecimiento celular.
3	Moderado	No más del 70% de las células son redondas o están lisadas y no se observa más del 50% de inhibición del crecimiento celular.
4	Severo	Casi completa o completa destrucción de las células.

3. Retención de registros, muestras y especímenes:

El manejo de la documentación generada durante el estudio se llevó a cabo conforme lo indica el Manual de control de documentos y registros (MDR-UNAM-UNIPREC-01) y el Procedimiento para el manejo de la documentación de los protocolos preclínicos (PDP-UNAM-UNIPREC-01). La documentación se archivó en el expediente de análisis preclínico (EAP).

El EAP será resguardado por el archivista en el área de archivo de acuerdo con el Procedimiento para el manejo de archivo (PMA-UNAM-UNIPREC-01). Así también se resguardarán en el archivo las muestras biológicas, laminillas, etc. (que apliquen) y los resultados derivados de su procesamiento, así como otros registros que avalen la trazabilidad del estudio, conforme a lo estipulado en los Procedimientos Normalizados de Operación para el Manejo de Muestras Biológicas (PMM-UNAM-UNIPREC-01). Los documentos electrónicos quedaran resguardados en una nube virtual de uso exclusivo de la UNIPREC. El periodo de resguardo será por un periodo mínimo de cinco años. Al finalizar este tiempo el EAP y los materiales que apliquen serán entregados al Patrocinador quien lo conservara por el tiempo que juzgue pertinente.

B) Evaluación de la biocompatibilidad del material. Prueba de reactividad intracutánea.

1. OBJETIVO

Evaluar la reacción localizada del tejido para eluciones del material, después de su inyección intracutánea a dosis única en conejos.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Producto de prueba

Se utilizaron muestras del producto terminado del material transparente, elaboradas bajo el proceso del laboratorio de Prótesis Maxilofacial de la DEPEI de la Facultad de Odontología de la UNAM, con número de lote 281118082 y fecha de caducidad de Nov/2023, proporcionados por el patrocinador.

2.2 Preparación del producto de prueba

Para la preparación de la elución del producto de prueba, se utilizó la guía ISO 10993 *Biological Evaluation of Medical Devices, Part. 12: Sample preparation and reference materials* y la monografía de Reactividad Intracutánea MGA-DM 3171, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México (2014), y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

El producto de prueba previamente se esterilizó mediante irradiación gama una dosis de 10 kGy, la muestra se preparó dentro de la campana de flujo laminar CFCC-UNIPREC-01 para garantizar la esterilidad del producto y su elución. Para calcular el volumen de disolvente que se agregó para preparar la elución, se utilizó la relación de 0.2 g del material de prueba por mililitro de disolvente. Por lo tanto, se pesó 1 g del producto de prueba en la balanza analítica BACC-UNIPREC-02 y se colocó en un tubo de centrifuga estéril de 15 mL marca Corning con número de lote 30716079 y fecha de caducidad del 11/21, con ayuda de una pipeta de 10 mL marca Costar con número de lote 12118037 y fecha de caducidad de 04/21 con 5 mL de agua inyectable estéril marca PiSA con número de lote H18G863 y caducidad de 08/23, se colocó a 37°C en la incubadora INCC-UNIPREC-01, por un periodo de 72 horas. Todo lo anterior se registró en la BAP-UNAM-UNIPREC-03.

2.3 Sistema de prueba

Se emplearon conejos hembras adultas jóvenes y sanas de ≥ 2 Kg al inicio del estudio, nulíparas y no gestantes, dichos animales contaron con su respectivo certificado de salud y reporte microbiológico.

2.4 Justificación del sistema de prueba

El estudio se realizó de acuerdo a la ISO-10993 Biological evaluation of medical devices Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity, a la monografía de Reactividad Intracutánea MGA-DM 3171, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México 2014, al procedimiento normalizado de operación para la prueba de reactividad intracutánea (PNORI-UNAM-UNIPREC-01) y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

2.5 Tamaño de Muestra

Se utilizaron 3 conejos Nueva Zelanda, el tamaño de muestra está acorde con la metodología de la guía ISO-10993 *Biological Evaluation of Medical Devices, Part. 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity*.

2.6 Identificación de los animales

Los animales se identificaron con numeración consecutiva mediante marcado con marcador indeleble en la parte interna de la oreja, de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Animales PNOMA-UNAM-UNIPREC-01.

2.7 Condiciones de alojamiento y alimentación

Los animales se alojaron en la sala de cuarentena (sala 1) del área de experimentación animal de la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC), que cuenta con la autorización de SAGARPA/SENASICA AUT-B-B0314-010 y cumpliendo con lo señalado en la NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio". Al momento de la llegada de manera preventiva se les administró Baytril® al 5% (Enrofloxacin) marca Bayer con número de lote KPOBV1L y fecha de caducidad de 08/19 vía subcutánea con jeringa marca BD Plastipak® Número de lote 6153791 y caducidad del 04/21 a una dosis de 10 mg/Kg de peso, el tiempo de cuarentena fue de 14 días revisándolos diariamente para observar su estado de salud, una vez cumplido éste tiempo los animales se cambiaron a la sala 2 para iniciar con la ejecución del estudio y colocándose de 1 animal por jaula, estas jaulas tuvieron las siguientes dimensiones: 0.43 x 0.53 x 0.40 m en conformidad con la NOM-062-ZOO-1999, bajo condiciones ambientales controladas como son: extracción e inyección de aire con al menos 18 recambios por hora mediante filtros HEPA, los cuales filtran partículas de hasta de 3 µm en el aire de inyección, temperatura de 22°C ± 2°C, con un porcentaje de humedad relativa de entre 40-70% y ciclos de luz oscuridad de 12/12 horas.

Para su registro se utilizaron los formatos correspondientes a los procedimientos normalizados de operación del proceso de verificación, calibración, calificación y mantenimiento preventivo (PNOVC-UNAM-UNIPREC-01).

Se les proporcionó alimento marca Lab Diet Chow® 5321 con No. de lote NOV16182 y fecha de caducidad de 08/19, agua purificada por filtración del equipo SPAL-UNIPREC-01 ambos *ad libitum*, la cama utilizada fue de viruta de pino que se esterilizó en la autoclave Marca Jorsan® (AUAE-UNIPREC-01).

2.8 Diseño experimental

El estudio se realizó conforme al Procedimiento Normalizado de Operación para la prueba de reactividad intracutánea PNORI-UNAM-UNIPREC-01.

Un día antes de la prueba se rasuró el dorso de los animales con máquina, primero con navaja del No. 10 para eliminar el pelo largo y posteriormente con navaja del No. 40 para un corte del pelo más fino, procurando no causar lesiones o irritaciones de la piel que pudieran interferir con los resultados finales de la prueba.

En el costado derecho de los animales se les aplicó la elución del producto de prueba y en el costado izquierdo el control, que fue agua inyectable estéril marca PiSA con número de lote H18G863 y fecha de caducidad de 08/23, identificando con un marcador indeleble el lado correspondiente a cada uno de ellos.

Tanto la elución del producto de prueba como la solución control se inyectaron vía intracutánea con jeringa de insulina marca BD Plastipak® con No. de lote 5019749 y caducidad de 03/20, a un volumen de 0.2 mL/sitio en 5 sitios diferentes en los costados de los conejos.

Posteriormente se examinaron los sitios de inyección a las 24, 48 y 72 horas post inyección para detectar cualquier tipo de evidencia de reacción tisular como eritema, edema o necrosis, las observaciones se registraron en el formato FRRI-UNIPREC-01 de acuerdo con el siguiente criterio (Cuadro 2).

Cuadro 2. Criterio de evaluación de las reacciones en la piel

Eritema y formación de escaras	Valor
No eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado	3
Eritema severo	4
Formación de edema ⁽¹⁾	
No edema	0
Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema ligero bien definido (Bordes del área)	2
Edema moderado (inflamación de aproximadamente 1 mm)	3
Edema severo (elevación mayor que 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

(1) Excluye edemas no inflamatorios (mecánicos) del control o líquido de extracción.

Interpretación

Las muestras cumplen con las especificaciones de la prueba si la diferencia entre el valor promedio de reacciones de la muestra y el blanco es de 1.0 o menor. Si en cualquier periodo de observación la reacción promedio de la muestra es considerablemente mayor que la reacción promedio del control, repetir la prueba usando tres conejos adicionales; las especificaciones de la prueba se cumplen si en la prueba de repetición la diferencia entre el valor promedio de reacciones de la muestra y el control es de 1.0 o menor.

2.9 Procedimientos terminales

Una vez terminada la prueba, a los animales se les practicó la eutanasia mediante sobredosis de anestesia con pentobarbital sódico marca Pet's Pharma con número de lote 17085 SP y fecha de caducidad de mar/2020, los cadáveres se colocaron en el congelador del área de residuos CO-EA-01, para su posterior disposición.

3. RETENCIÓN DE REGISTROS, MUESTRAS Y ESPECÍMENES

El manejo de la documentación generada durante el estudio se llevó a cabo conforme lo indica el Manual de control de documentos y registros (MDR-UNAM-UNIPREC-01) y el Procedimiento para el manejo de la documentación de los protocolos preclínicos (PDP-UNAM-UNIPREC-01).

La documentación se archivó en el expediente de análisis preclínico (EAP). El EAP será resguardado por el archivista en el área de archivo de acuerdo con el Procedimiento para el manejo de archivo (PMA-UNAM-UNIPREC-01).

Los documentos electrónicos quedarán resguardados en una nube virtual de uso exclusivo de la UNIPREC. El periodo de resguardo será por un periodo mínimo de cinco años. Al finalizar este tiempo el EAP y los materiales que apliquen serán entregados al Patrocinador quien lo conservará por el tiempo que juzgue pertinente.

C) Evaluación de la biocompatibilidad del material. Prueba de hipersensibilidad retardada.

1. OBJETIVO

Evaluar el potencial de las eluciones del material para producir sensibilización cutánea en la piel de un modelo animal como el cobayo.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Producto de prueba

Se utilizaron muestras del producto terminado del material transparente, elaboradas bajo el proceso del laboratorio de Prótesis Maxilofacial de la DEPEI de la Facultad de Odontología de la UNAM, con número de lote 281118082 y fecha de caducidad de Nov/2023, proporcionados por el patrocinador.

2.2 Preparación del producto de prueba

Para la preparación de la elución del producto de prueba, se utilizó la guía ISO 10993 *Biological Evaluation of Medical Devices, Part. 12: Sample preparation and reference materials* y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

Los productos previamente se esterilizaron mediante irradiación gama a una dosis de 10 kGy, se prepararon dentro de la campana de flujo laminar (CFCC-UNIPREC-01) para garantizar la esterilidad del producto y su elución. Para calcular el volumen del vehículo que se agregó para preparar la dicha elución, se utilizó la relación de 0.2 gramos del material de prueba por mililitro de vehículo, por lo tanto se pesaron por triplicado fragmentos de los tres lotes del producto hasta obtener en su conjunto 4 gramos en la balanza analítica Sartorius (BACC-UNIPREC-02) y se colocaron en un tubo de centrifuga estéril de 50 mL marca Corning con número de lote 15018014 y fecha de caducidad de 05/21, y se resguardaron en el refrigerador (RECF-UNIPREC-01), para que en los tres días siguientes se fueran utilizando diariamente para preparar la elución, esto es un tubo por día adicionando 20 mL de agua inyectable estéril marca PiSA con número de lote H18G863 y fecha de caducidad de 08/23, conforme se fueron preparando se fueron colocando en la incubadora Shel-Lab (INCC-UNIPREC-01) a 37°C por un período de 72 horas.

Todo el proceso anterior se realizó para cada semana de aplicación y se registró en la Bitácora de actividades de proyecto (BAP-UNAM-UNIPREC-03).

2.3 Sistema de prueba

Se emplearon cobayos hembras adultas jóvenes y sanas, en un rango de 300 a 500 g al inicio del estudio, dichos animales contaron con su respectivo certificado de salud y reporte microbiológico.

2.4 Justificación del sistema de prueba

El estudio se realizó de acuerdo con la Guía ISO-10993 *Biological Evaluation of Medical Devices, Part. 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity* y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

2.5 Tamaño de Muestra

Se utilizaron 15 cobayos Hartley hembras, acorde con la metodología de la guía ISO-10993 *Biological Evaluation of Medical Devices, Part. 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity*.

2.6 Identificación de los animales

Los animales se identificaron con numeración consecutiva de la siguiente manera: del 1-5 para el grupo control y del grupo del producto de prueba del 6 al 15, con una solución de ácido pícrico al 1% en la región sacra de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Animales (PNOMA-UNAM-UNIPREC-01).

2.7 Condiciones de alojamiento y alimentación

Los animales se alojaron en la sala 1 del área de Experimentación Animal de la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC), que cuenta con la autorización de SAGARPA/SENASICA AUT-B-B0314-010, y cumpliendo con lo señalado en la NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio", se colocaron 5 animales por jaula con las siguientes dimensiones: 0.75 x 0.55 x 0.25 m. y bajo condiciones ambientales controladas como: extracción e inyección de aire con al menos 18 recambios por hora mediante filtros HEPA, los cuales filtran partículas de hasta de 3 µm en el aire de inyección, temperatura de 22°C ± 2°C, con un porcentaje de humedad relativa de entre 40-70% y ciclos de luz obscuridad de 12/12 h. Para su registro se utilizaron los formatos correspondientes a los procedimientos normalizados de operación del proceso de verificación, calibración, calificación y mantenimiento preventivo (PNOVC-UNAM-UNIPREC-01). Los animales cumplieron con el tiempo de cuarentena de 14 días, durante los cuales se revisaron diariamente para observar su estado de salud, una vez cumplido dicho tiempo se cambiaron a la sala 2 para iniciar con la ejecución del estudio.

Se les proporcionó *ad libitum* alimento Lab Diet® Guinea Pig Diet 5025 con número de lote JAN 30191 y fecha de caducidad de 10/19 y agua purificada por filtración del equipo (SPAL-UNIPREC-01), se utilizó cama sanitizada de olote peletizada y bebederos que se esterilizaron ambos en la autoclave marca Jorsan® (AUAE-UNIPREC-01).

2.8 Diseño experimental

El estudio se realizó conforme al Procedimiento Normalizado de Operación para la prueba de hipersensibilidad retardada por el método de Buehler (PNOHS-UNAM-UNIPREC-01).

Se utilizaron 2 grupos experimentales: un grupo control con 5 animales y otro grupo de la elución del producto de prueba con 10 animales.

Un día antes de iniciar cada aplicación se llevó a cabo el rasurado de los animales, a máquina primero con navaja del No. 10 para eliminar el pelo largo y posteriormente con navaja del No. 40 para un corte del pelo más fino, en un área de aproximadamente de 10 cm de largo por 7 cm de ancho en la región dorsolateral, evitando causar lesiones o irritaciones en la piel que pudieran interferir con los resultados de esta.

Fase de inducción:

Esta fase de inducción se realizó durante tres días consecutivos por tres semanas, dicho procedimiento se llevó a cabo para ambos grupos (producto de prueba y control).

Se aplicó por vía cutánea al grupo control agua inyectable estéril marca PiSA con número de lote H15J669 y fecha de caducidad de 06/20, a un volumen de 0.5 mL/sitio en ambos costados de los 5 cobayos. De la misma manera, al grupo de prueba se aplicó vía cutánea la elución del producto de prueba a un volumen de 0.5 mL/sitio en ambos costados de los 10 cobayos. En ambos casos se utilizó una jeringa marca Terumo de 5 mL con número de lote 141220 R y fecha de caducidad del 11/19.

Posteriormente, después de 6 horas se lavó la zona de aplicación con agua inyectable estéril marca PiSA con No. de lote H15J669 y fecha de caducidad de 06/20, con ayuda de una gasa de algodón estéril marca Quirmex con número de lote GS2416 y caducidad de Jun/21 y una jeringa estéril de 10 mL marca Terumo con número de lote 141220R y fecha de caducidad del 11/19.

Fase de desafío:

Una vez terminada la fase de inducción, se dejaron pasar 15 días antes de iniciar la fase de desafío donde se retan a los animales del grupo de prueba con la aplicación en una sola ocasión con la elución del producto y con agua inyectable a los del grupo control, se utilizaron los mismos volúmenes empleados en la fase de inducción, después de 6 horas se lavaron los sitios de aplicación en ambos grupos de la misma manera que en la fase anterior.

A las 24 y 48 horas post-administración se examinaron los sitios de aplicación para detectar cualquier tipo de evidencia de reacción tisular como eritema y edema, según la escala de Magnusson-Kligman (ver Cuadro 3).

**Cuadro 3. Evaluación de las reacciones en la piel
(Valores Magnusson/Kligman)**

TABLA DE VALORES MAGNUSSON/KLIGMAN:	
ERITEMA:	VALOR
SIN ERITEMA	0
ERITEMA DISCRETO	1
ERITEMA MODERADO	2
ERITEMA INTENSO	3
EDEMA:	
SIN EDEMA	0
EDEMA DISCRETO	1
EDEMA MODERADO	2
EDEMA INTENSO	3

(1) Excluye edemas no inflamatorios (mecánicos) del blanco o líquido de extracción.

Interpretación

Según la escala Magnusson-Kligman los resultados del ensayo, se presentan como la frecuencia de positivos en los grupos tratados y de control, y se considera positiva la prueba si por lo menos en un caso se presenta un positivo.

Las actividades se registraron en la Bitácora de actividades de proyecto (BAP-UNAM-UNIPREC-03) y la evaluación en el formato evaluación de la prueba de hipersensibilidad retardada (FHR-UNAM-UNIPREC-01).

2.9 Procedimientos terminales

Una vez transcurrido este tiempo y terminada la prueba, a los animales se les practicó la eutanasia de acuerdo con el Procedimiento normalizado de operación PNOER-UNAM-UNIPREC-01, mediante sobredosis de anestesia con pentobarbital sódico marca Sedalparma con No. de lote 18066 SP y caducidad del 04/21, los cadáveres se colocaron en el congelador del área de residuos CO-EA-01, para su posterior disposición.

3 RETENCIÓN DE REGISTROS, MUESTRAS Y ESPECÍMENES

El manejo de la documentación generada durante el estudio se llevó a cabo conforme lo indica el Manual de control de documentos y registros (MDR-UNAM-UNIPREC-01) y el Procedimiento para el manejo de la documentación de los protocolos preclínicos (PDP-UNAM-UNIPREC-01).

La documentación se archivó en el expediente de análisis preclínico (EAP). El EAP será resguardado por el archivista en el área de archivo de acuerdo con el Procedimiento para el manejo de archivo (PMA-UNAM-UNIPREC-01).

Los documentos electrónicos quedarán resguardados en una nube virtual de uso exclusivo de la UNIPREC.

El periodo de resguardo será por un periodo mínimo de cinco años. Al finalizar este tiempo el EAP y los materiales que apliquen serán entregados al Patrocinador quien lo conservará por el tiempo que juzgue pertinente.

Conclusiones

En cuanto a la prueba de citotoxicidad se concluye que los productos de prueba (MDC7, Melio Dent 8, material rojo y material azul) difunden materiales a la matriz de elución y estas sustancias son ligeramente citotóxicas a las concentraciones y de una forma concentración-dependiente, llegando a una máxima citotoxicidad que se considera leve, a excepción del material rojo el cual llega a atener una citotoxicidad moderada únicamente cuando las células se exponen al 100% de la elución.

Por otro lado se obtuvo que el índice de irritación del material corresponde a no irritante y al no observarse evidencias de reacciones tisulares como edema y eritema en los sitios de aplicación que indiquen sensibilización cutánea al utilizar la elución del material, las cuales fueron elaboradas bajo el proceso de laboratorio de Prótesis Maxilofacial de la DEPel de la Facultad de Odontología de la UNAM se puede concluir que el prototipo de conformador nasal cumple con todos los aspectos de biocompatibilidad para poder ser utilizado clínicamente sin presentar efectos secundarios.

Agradecimientos

A la Mtra. Isabel Gracia Mora (Directora de la Unidad de Investigación Preclínica), a Mabel Tinoco Méndez (reponsable de aseguramiento de la calidad), a Francisco Sánchez Bertéz (responsable sanitario de asuntos regulatorios) y a Héctor Rico Morales (responsable de los estudios de hipersensibilidad retardada y reactividad intracutánea), personal de la UNIPREC, por su gran apoyo para el desarrollo de las pruebas de biocompatibilidad.

Referencias

1. García López L., García Salgado D. LGC y ORA. Manual de Labio y Paladar Hendido y otras Fisuras Faciales. 2014.
2. Trigos M I GLFME. Análisis de la incidencia , prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México. *Cir Plast.* 2003;13(1):35–9.
3. Ruíz Matus C. Prevención, Tratamiento, Manejo y Rehabilitación de niños con labio y paladar hendido. 2006. 36 p.
4. Sigler A. Protocolo para la planificación quirúrgica en las clínicas de labio y paladar hendidos en la zona noroeste de la República Mexicana Material y método. *Cir Plást iberolatinoam.* 2017;43(3):313–25.
5. Mar A. Rehabilitación temprana de los maxilares en pacientes con labio y paladar hendido bilateral utilizando un dispositivo ortopédico dinámico intraoral , cinta adhesiva labial y gingivoperiosteoplastía: estudio piloto experimental. *Rev Fac Odontol Univ Antioquia.* 2009;20(2):138–48.
6. Lorena BR, Daniela M, Francisca TC. Ortopedia prequirúrgica en niños fisurados. Reporte de caso clínico Introducción. *Odontostomatología.* 2015;XVII(25):53–9.
7. Luis DO. Uso de conformador nasal como alternativa a la aloplastia de McComb en el tratamiento de niños con labio y paladar hendido unilateral en el Instituto Nacional de Pediatría. 2013.
8. Jesús SA. Ortopedia Maxilar [Internet]. A.C., Asociación Mexicana de Ortopedia Maxilar. 1996. Available from: <http://www.amom.com.mx/amominfo4.htm>
9. Rivas DD, Morales AG, López JC, Ruidíaz VC, Federico J, Jiménez C. Ortopedia prequirúrgica en pacientes de labio y paladar hendido unilateral: presentación de casos clínicos. *Rev Mex Ortod.* 2017;5(2):89–99.
10. Rosario M, Carmen A, Eduardo M, María R, Gutiérrez-rodríguez MR, Peregrino-mendoza AC. Beneficios del tratamiento temprano con ortopedia pre-quirúrgica en neonatos con labio y paladar hendido. 2012;18(3):96–102. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48725011004>
11. Acosta-rangel MC, Meza BF. Labio y paladar hendido: comparación con/sin ortopedia prequirúrgica. *Odontol Actual.* 2014;11(129):4–8.

12. Restrepo NL, Ramón J, Carvallo H, Roberto J, Cruz G. Eficacia del conformador nasal en pacientes con labio y paladar hendidos unilateral de recién nacidos a 6 meses. *Rev Mex Ortod.* 2016;4(4):240–5.
13. Méndez R, Tellado MG, Somoza I, Liras J, Pais E, Vela D. Conformadores nasales en la rinoplastia primaria del paciente fisurado. 2005;18(4):200–3.
14. Marín Melo Jonathan, Ochoa Cáceres Socorro ARJ. Conformador nasal post-quirúrgico para pacientes pediátricos con labio y paladar hendido (LPH): reporte de un caso. *Oral.* 2014;(46):1035–40.
15. Soria, J.H. , Conse, C.G. , Tuero, A. , Cachay-Velásquez H. Abordaje de la punta nasal problemática. *Cir.plást.iberolatinoam.* 2013;39(4):333–9.