

LITERATURE REVIEW ARTICLE

Etiology, diagnosis and treatment of cleft lip, palate and lip/palate in neonates and infants

Etiología, diagnóstico y tratamiento de fisura del labio y/o paladar en neonatos y lactantes

Norma Rocio Paucar Muñoz¹ Miriam Fernanda Ortega López² Mario Alberto Téliz Meneses³ Ronald Ramos Montiel⁴

¹ Odontóloga general. Universidad Católica de Cuenca. Ecuador. <https://orcid.org/0000-0002-8400-912X>

² Odontóloga General, Especialista en Docencia Clínica Odontológica. Universidad del Zulia, Especialista en Odontopediatría. Universidad Tecnológica Equinoccial <https://orcid.org/0000-0001-7736-3617>

³ Médico adscrito al servicio de cirugía maxilofacial del hospital Regional lic. Adolfo López Mateos. <https://orcid.org/0000-0002-7839-6987>

⁴ Odontólogo General, Especialista en Ortodoncia, Especialista en Docencia Clínica Odontológica, Doctor en Ciencias Odontológicas. Coordinador de la Especialización

en Ortodoncia y Docente de Grado de la Unidad Académica de Salud y Bienestar de la Universidad Católica de Cuenca. Cuenca-Ecuador. <https://orcid.org/0000-0002-8066-5365>

Correspondencia:
rociopaucar165@gmail.com

Recibido: 22-07-2022

Aceptado: 09-12-2022

Publicado: 04-01-2023

ABSTRACT

Introduction: Clefts of the lip and/or palate are the most common congenital malformations, with a high incidence and prevalence worldwide. The treatment of these begins immediately after birth, until adolescence, even into adulthood, through multiple pre-surgical, surgical and post-surgical interventions. Objectives: The objective of this study was to evaluate, through a literature review, the etiology, diagnosis and treatment of cleft lip and/or palate in neonates and infants. Materials and Methods: A search was performed in electronic databases: ScienceDirect, PubMed, SciELO, Google Scholar, and the reports of the World Health Organization (WHO), American CleftPalate platforms (ACPA) - Craniofacial Association Centers for Disease Control and Prevention, WebMD, and the Rare Disease and Orphan Drug Information portal. The search was restricted to articles in English and Spanish, published from 2011 to 2021. Results: After applying the inclusion criteria, a total of 35 articles were obtained and reviewed. A review of the literature on the etiology, diagnosis and treatment of cleft lip and/or palate in neonates and infants was carried out. Conclusions: The authors consider that the main etiology of cleft lip and palate is unknown; however, there are various genetic and non-genetic risk factors. Diagnosis is made by ultrasound examination at 20 weeks of intrauterine life, and coordination of multidisciplinary teams is essential to guarantee the best results.

Keywords: cleft lip and palate, etiology, diagnosis, treatments, infants

RESUMEN

Introducción: Las fisuras del labio y/o paladar son las malformaciones congénitas más comunes, con una alta incidencia y prevalencia a nivel mundial. El tratamiento de estas, inicia inmediatamente después del nacimiento, hasta la adolescencia, incluso hasta la edad adulta, a través de múltiples intervenciones pre-quirúrgicas, quirúrgicas y postquirúrgicas. Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar mediante una revisión de literatura

la etiología, diagnóstico y tratamiento de labio y/o paladar fisurado en neonatos y lactantes. Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas: ScienceDirect, PubMed, SciELO, Google Scholar, y los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), plataformas de American Cleft Palate (ACPA) - Craniofacial Association Centers for Disease Control and Prevention, WebMD, y el portal de Información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. La búsqueda se restringió a artículos en inglés y español, publicados desde el año 2011 al 2021. Resultados: Después de aplicar los criterios de inclusión, en total se obtuvieron y revisaron 35 artículos. Se realizó la revisión de literatura de la etiología, diagnóstico y tratamiento del labio y/o paladar fisurado en neonatos y lactantes. Conclusiones: Los autores consideran que la etiología principal del labio y paladar fisurado es desconocida; sin embargo, existen diversos factores de riesgo genéticos y no genéticos. El diagnóstico se realiza mediante la exploración ecográfica a las 20 semanas de vida intra-uterina, y es indispensable la coordinación de los equipos multidisciplinarios para garantizar los mejores resultados.

Palabras clave: Labio y paladar fisurado, Etiología, Diagnóstico, Tratamientos, Infantes

INTRODUCCIÓN

El desarrollo facial del embrión, ocurre entre las 4 y 7 semanas de gestación mediante crecimiento y unión del tejido corporal y células epiteliales de cada lado de la cabeza hacia el centro para formar la cara ⁽¹⁾; sin embargo, la incompleta unión de estos tejidos da como resultado una abertura en el labio superior conocido como labio fisurado ^(1,2). Asimismo, por la incompleta unión de los tejidos que forman en techo de la boca entre la semana 6 y 9 del embarazo resulta una abertura del paladar conocida como paladar hendido o fisurado ^(1,2), estas fisuras faciales, se denominan anomalías cráneo-faciales y son el producto de las malformaciones congénitas ⁽³⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como anomalías estructurales/funcionales que se acompañan de diversos trastornos metabólicos como respuesta al mal estado nutricional de la madre, infecciones, factores ambientales, factores socioeconómicos, demográficos y factores genéticos ⁽⁴⁾; este último, ha sido ampliamente estudiado hasta la actualidad, llegando a identificarse genes asociados a estas anomalías mediante la secuenciación y el genotipado ^(5,6). La condición labio y/o paladar fisurado se acompaña por lo general con diversos grados de complejidad física, motora y psicosocial, además de ser evidente el defecto maxilofacial que puede ocurrir tanto en el paladar primario como en el secundario; de tal manera, se clasifica en paladar hendido completo, incompleto y

paladar hendido submucoso y además, puede presentarse de manera combinada en el labio, hueso maxilar, hueso alveolar, paladar duro y blando, unilateral o bilateral ^(7,8).

La frecuencia de aparición de labio fisurado y/o paladar hendido ocurre en 1 de cada 500 a 700 nacimientos a nivel mundial dependiendo de áreas geográficas y grupos étnicos; ⁽⁹⁾ de igual manera, la incidencia del paladar hendido varía anualmente entre 1/3300 a 1/10000 nacimientos a nivel mundial ⁽⁷⁾. En Ecuador no existen datos de la prevalencia de labio y/o paladar fisurado en neonatos y lactantes; los más cercanos datos se tienen en un estudio realizado en las principales ciudades Quito, Guayaquil y Cuenca sobre fisura labiopalatina (FLAP) una frecuencia de 4.97 por cada 10,000 nacidos vivos cifras similares a los países de la región de Latinoamérica, en una edad que bordea los tres años y por sexo el 38.19% en mujeres frente 61.68% en hombres ⁽¹⁰⁾.

Los individuos con estas malformaciones tienen problemas en la alimentación, fonación, audición y habilidades comunicativas ⁽¹⁾, que afectan su calidad de vida y alteran el desarrollo psicosocial e intelectual ⁽¹¹⁾. Durante la etapa neonatal la condición del labio fisurado y/o paladar hendido presenta dificultad durante el proceso fisiológico de lactancia materna; sin embargo, cuando sólo es el paladar la leche penetra en la cavidad nasal, lo cual provoca diversas complicaciones tales como la regurgitación nasal y la

broncoaspiración⁽¹⁾. En la actualidad existen dispositivos para facilitar la alimentación del neonato, entre las cuales es posible mencionar a las mamilas suaves, las tetinas diseñadas con abertura agrandada, el chupete de base ancha, el biberón especializado tipo alimentador de pájaros, entre otros⁽¹²⁾.

El diagnóstico se realiza mediante la ecografía antes del nacimiento y se consideran las limitaciones y extensión de la condición al momento del nacimiento mediante un examen físico de la nariz, boca y paladar⁽¹³⁾.

El tratamiento se realiza desde el nacimiento y consiste como primer paso en la búsqueda de mejorar la capacidad de desarrollo céfalo-caudal y próximo-distal en actos simples y esperando que mejore la realización de actos complejos como el comer, hablar, escuchar y mejora del aspecto facial⁽¹⁴⁾. Por tanto, el tratamiento consiste inicialmente en la cirugía del defecto clínico; de tal manera y en pro del mejoramiento de los mecanismos de crecimiento y desarrollo cráneo maxilofacial, en la actualidad se propone a la ortopedia pre-quirúrgica que consiste en una terapia ortodóncica, en donde se aplica el tratamiento integral de las deformidades cráneo maxilofaciales, para luego realizar en un campo más delimitado el evento quirúrgico⁽¹⁵⁾. Asimismo, existe el tratamiento preoperatorio temprano mediante el moldeamiento nasoalveolar, el mismo que se aplica inmediatamente después del nacimiento y que consiste en el moldeamiento de la cavidad nasal mediante placas acrílico⁽¹⁶⁾.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, ACPA recomienda la creación de equipos multidisciplinarios para las intervenciones del labio y paladar fisurado⁽¹⁷⁾, donde se realicen procedimientos como queiloplastia, palatoplastia, cierre de fístula nasoalveolar, injerto óseo, faringoplastias, osteogénesis por distracción y cirugía ortognática⁽¹⁸⁾. De esta manera la reparación del labio se interviene en los primeros 3 y 6 meses de edad, el paladar hendido a los 12 meses de edad y el

seguimiento de la cirugía entre los 2 hasta los últimos años de la adolescencia, incluso hasta la edad adulta⁽¹⁷⁾; sin embargo, las hendiduras orofaciales resultan ser de origen multifactorial, donde cada caso puede ser distinto al otro y por lo que es importante conocer la etiología para realizar un adecuado diagnóstico interdisciplinario e iniciar con el tratamiento respectivo⁽¹⁹⁾. En este sentido, la presente tiene como objetivo conocer, describir y comprender mediante una revisión de literatura a la etiología y el diagnóstico del labio y/o paladar fisurado en neonatos, en pro de la optimización de un tratamiento adecuado en neonatos y lactantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica pues permite actualizar los conocimientos del tema de interés bajo un diseño prospectivo de enfoque cualitativo, investigación secundaria, descriptiva, sobre la etiología, diagnóstico y tratamiento de hendiduras orales tales como labio y/o paladar fisurado en neonatos y lactantes capaz de sintetizar los datos e información presente del tema.

○ Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda electrónica extensiva en diversas bases de datos digitales como ScienceDirect, PubMed, SciELO, Google Scholar, y los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), plataformas de American Cleft Palate (ACPA) - Craniofacial Association Centers for Disease Control and Prevention, WebMD, y el portal de Información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos.

A partir de la pregunta de investigación, la estrategia de búsqueda se basó en términos Medical Subject Heading (MeSH) y términos en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs) y términos abiertos, se utilizaron descriptores controlados e indexados para cada una de la base de datos de esta revisión de alcance, uniéndolos con operadores booleanos OR, AND y NOT (**Tabla 1**).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.

Estrategia de búsqueda.	Palabras claves o descriptores de colección de bases de datos
PubMed	(cleft lip and palate) AND (infant) AND (treatment) AND (orthopaedics)
ScienceDirect	(orofacial clefts) AND (treatment) AND (infants)
SciELO	(treatment) AND (cleft lip) AND (cleft palate)
Google Scholar	"etiología" "tratamiento" "diagnóstico" "labio y paladar fisurado" "infantes"
Organización Mundial de la Salud (OMS).	"etiología" "tratamiento" "diagnóstico" "labio y paladar fisurado" "infantes"
American Cleft Palate (ACPA) - Craniofacial Association	"etiology" "treatment" "diagnosis" "cleft lip and palate" "infants"
Centers for Disease Control and Prevention.	"etiology" "treatment" "diagnosis" "cleft lip and palate" "infants"
WebMD	"etiology" "treatment" "diagnosis" "cleft lip and palate" "infants"
Información de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos.	"etiología" "tratamiento" "diagnóstico" "labio y paladar fisurado" "infantes"

Para la selección de estudios de interés, se basó en los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

○ **Criterios de inclusión**

- Cartas al editor
- Comunicaciones, estudios y/o memorias de congresos
- Bibliografía desde el 2011 hasta 6 de julio del 2021
- Contenidos en inglés y español
- Estudios de revisión de literatura
- Estudios de revisiones sistémicas con y sin meta-análisis
- Casos clínicos
- Estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA)
- Estudios clínicos controlados aleatorizados enmascarados (ECAe)

○ **Criterios de exclusión**

- Artículos con información incompleta
- Artículos incompletos para completar la bibliografía
- Publicaciones duplicadas
- Libros y tesis
- Estudios epidemiológicos

- Artículos no pertenecientes a revistas indexadas

Aspectos éticos

La presente investigación se considera sin riesgo, ya que se trata de una revisión de literatura en la que se aplicó una metodología descriptiva y por lo tanto no requiere de ninguna intervención clínica en las personas.

RESULTADOS

Para esta investigación se escogió 35 estudios de los cuales, toda la selección de los estudios, se basaron según los criterios de inclusión y exclusión, y se siguió el proceso de la metodología PRISMA De los 35 estudios que fueron incluidos, corresponden a 6 estudios experimentales (ECA), 15 estudios de revisión de literatura, 7 estudios de revisión sistemática, 6 estudios de casos clínicos y 1 meta-análisis.

La selección y análisis de estudios fue publicada en los idiomas inglés y español, iniciando a partir del 5 de mayo hasta el 6 de junio de 2022.

Tabla 2. Matriz revisión de artículos científicos.

Autor (es)	Título	Revista y método	Resumen	Ref.
<i>Etiología y prevención</i>				
Bezerra <i>et al.</i> , 2015.	Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development	Oral Diseases. ECA.	They report that low levels of folic acid, alcohol consumption, and the MTHFR 677T and 1298C alleles are associated with the appearance of orofacial clefts of non-syndromic origin.	(20)
Khan <i>et al.</i> , 2020.	Genetic etiology of cleft lip and cleft palate	AIMS Molecular Science. RL.	They describe the epidemiology, etiological factors and genes involved in the etiology of cleft lip and palate, obtained from different human genetic studies, as well as animal models.	(21)
Leslie y Marazita, 2013.	Genetics of cleft lip and cleft palate	American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. RL.	They present information on the use of whole exome sequencing and genome-wide association studies, and the identification of genes associated with the etiology of orofacial disorders.	(5)
Haaland <i>et al.</i> , 2019.	A genome-wide scan of cleft lip triads identifies parent-of-origin interaction effects between ANK3 and maternal smoking, and between ARHGEF10 and alcohol consumption	F1000Research. ECA.	They suggest that environmental factors such as alcoholism and smoking are the cause of malformations, which have an explainable biological basis.	(22)
Graham, 2020.	Update on the gestational effects of maternal hyperthermia	Birth Defects Research. RL.	They describe that there is an interaction between maternal fever and specific birth defects.	(23)
Regina-Altoé <i>et al.</i> , 2020.	Influence of Parental Exposure to Risk Factors in the Occurrence of Oral Clefts	Journal of Dentistry. ECA.	Sugieren, que el tabaquismo, la obesidad, las radiaciones ionizantes y el uso de antibióticos se asociaron con las malformaciones faciales. Asimismo, sugieren, que el uso de ácido fólico y analgésicos como factores preventivos.	(24)
Wallace <i>et al.</i> , 2011.	Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor?	Women and Birth. RS.	The authors suggest that physical and emotional stress are associated with the appearance of facial clefts.	(25)
Munger <i>et al.</i> , 2011.	Oral clefts and maternal biomarkers of folate-	Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.	The study reveals that low folate concentrations are associated	(26)

Zhou <i>et al.</i> , 2020.	dependent one-carbon metabolism in Utah Folate intake, markers of folate status and oral clefts: An updated set of systematic reviews and meta-analyses	RS. Birth Defects Research.	with an increased risk of orofacial clefts. They suggest that non-syndromic facial defects can be prevented by folic acid supplements in pregnant women.	(27)
Blanco <i>et al.</i> , 2016.	Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. M-A.	The relationship between the maternal levels of plasma folates, erythrocytes, vitamin B ₁₂ and homocysteine, and the risks of facial malformations has been described.	(28)
Zhang <i>et al.</i> , 2018.	Machine Learning Models for Genetic Risk Assessment of Infants with Non-syndromic Orofacial Cleft	Genomics, Proteomics & Bioinformatics. ECA.	They report that defective variants in <i>MTHFR</i> and <i>RBP4</i> , two genes involved in the biosynthesis of folic acid and vitamin A, have high contributions to the incidence of facial malformations.	(29)
Garland <i>et al.</i> , 2020.	Environmental mechanisms of orofacial clefts	Birth Defects Research. RL.	They describe that metabolic pathways, environmental signaling mechanisms, detoxification pathways, behavioral risk factors, and biological hazards can disrupt orofacial development.	(30)
Ma <i>et al.</i> , 2018.	Cell Polarity and PAR Complex Likely to Be Involved in Dexamethasone-Induced Cleft Palate	Journal of Craniofacial Surgery. ECA.	They suggest that dexamethasone regulates the expression levels of <i>PAR3/PAR6/aPKC</i> in mice, which could disturb the PAR complex and the cellular polarity of the cells of the medial border epithelium, which causes the opening of the palatal fusion.	(31)
Chou y Shih, 2020,	Surgical Reconstruction of Cocaine-Induced Cleft Lip: A Case Report	The Permanente Journal. CC.	It is reported a case of cocaine abuse, which caused a cleft lip and a successful reconstruction with the Millard technique.	(32)
Jackson <i>et al.</i> , 2016.	In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate	Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. RS.	The presence of orofacial clefts in babies exposed to valproic acid is described.	(33)
Kutbi <i>et al.</i> , 2017.	Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium	International Journal of Epidemiology. RS.	The risk of cleft palate and cleft lip in class II obese mothers and underweight mothers is described.	(34)

of population-based studies		<i>Diagnóstico</i>			
Smarius <i>et al.</i> , 2017.	Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology	World Journal of Methodology.	of	They describe the importance of embryology of the face, to make an accurate diagnosis through ultrasound.	(13)
Nasreddine et al., 2021.	Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics	Mutation Research/Reviews in Mutation Research.	in	They describe the complex interaction between genetic and environmental factors that favor the incidence and clinical presentation of orofacial clefts.	(14)
Sandy <i>et al.</i> , 2020.	Cleft lip and palate: Care configuration, national registration, and research strategies	Journal of the World Federation of Orthodontists.	of	They describe how to improve results and establish national registries, and then we emphasize the opportunities to build platforms for research and treatment of clefts.	(35)
Palmero J, Rodríguez M. 2019	Labio y paladar hendido. Conceptos actuales	Acta Médica Grupo Ángeles.	Grupo	Dentro de los hallazgos más evidentes al momento del diagnóstico son la desviación del filtrum respecto al eje vertical de la cara del paciente, que se orienta a la nariz alterada	(9)
Carvajal <i>et al.</i> , 2022	Éxito de la ortopedia prequirúrgica en pacientes con labio fisurado y paladar hendido-Revisión de alcance	Revista de Odontopediatría Latinoamericana	de	Existen diferentes tipos de tratamientos que requieren del manejo de un diagnóstico multidisciplinario.	(36)
<i>Tratamiento</i>					
Montiel <i>et al.</i> , 2019.	Ortopedia pre-quirúrgica en pacientes con labio y/o paladar fisurado: Revisión de literatura	RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento.	Revista de la	Describen, la importancia de las ciencias ortopédicas maxilares, encargadas de corregir dichas anomalías. Asimismo, describen las interacciones con los factores ambientales y hereditarios.	(15)
Banerjee <i>et al.</i> , 2011.	Pre-Surgical Management of Unilateral Cleft Lip and Palate in a Neonate: A Clinical Report	The Journal of the Indian Prosthodontic Society.	of	They report, the obtaining of satisfactory results of the naso-alveolar molding at an early neonatal age. In addition, they suggest the presurgical management of an Orthodontist and a Prosthodontist.	(16)
Guerrero-Abello <i>et al.</i> , 2016.	Necesidad de guías clínicas para el manejo integral de pacientes con labio paladar hendido	Revista de Salud Pública.		Describen, las importancias de una conformación de equipos interdisciplinarios para el abordaje terapéutico en pacientes con hendiduras.	(17)

Ruiz-Rodríguez y López-Noriega, 2011.	Reoperations in Cleft Lip and Cleft Palate Treatment	Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. RL.	Inadequate results have been described in primary cleft surgery, due to the innumerable techniques and methods, and they describe other secondary surgical techniques to correct them.	(18)
Fijałkowska y Antoszewski, 2015.	Rare Facial Clefts	Polski Przeglad Chirurgiczny. CC.	They suggest that facial clefts are characterized by a variable clinical presentation and require an individualized treatment plan.	(37)
Sorolla, 2010.	Anomalías craneofaciales	Revista Médica Clínica Las Condes. RL.	Describen los tratamientos más empleados y los más innovadores, como las técnicas endoscópicas y las de distracción ósea.	(38)
Sánchez-Valle <i>et al.</i> , 2011.	Fisura facial nasoorbitaria, número 3	Revista de la Facultad de Medicina (México). RL.	Describen la clasificación numérica de Tessier (1976) de las fisuras faciales, craneofaciales y laterofaciales.	(39)
Yates <i>et al.</i> , 2020.	An Overview of Timeline of Interventions in the Continuum of Cleft Lip and Palate Care	Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. RL.	They describe, with examples, how centralized care can improve outcomes and provide a relevant research opportunity on facial clefts.	(40)
Bravo-Rivera <i>et al.</i> , 2015.	Ortopedia prequirúrgica en niños fisurados: Reporte de caso clínico	Odontostomatología. CC.	Reportan la eficacia de ortopedia prequirúrgica en la rehabilitación de niños fisurados.	(41)
España-López <i>et al.</i> , 2012.	Tratamiento ortopédico con moldeador nasoalveolar prequirúrgico en la fisura labiopalatina unilateral	Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. CC.	Sugieren, la aplicación de un equipo multidisciplinar, el tratamiento ortopédico mediante moldeamiento nasoalveolar prequirúrgico, el cual, ha permitido obtener resultados satisfactorios.	(42)
Silveira <i>et al.</i> , 2014.	Orthodontic Considerations for Maxillary Distraction Osteogenesis in Growing Patients with Cleft Lip and Palate Using Internal Distractors	Seminars in Plastic Surgery. RL.	They describe the role of the orthodontist in the management of cleft patients with severe maxillary deficiency, using an internal distraction device.	(43)
Kloukos <i>et al.</i> , 2018.	Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients	The Cochrane Database of Systematic Reviews. RL.	They report the effectiveness of distraction osteogenesis compared to conventional orthognathic surgery.	(44)
Tobolowsky <i>et al.</i> , 2019.	Rigid External Le Fort I Distraction Followed by	The Journal of Craniofacial Surgery.	They report that the 2-step procedure yielded better	(45)

	Secondary Bone Grafting for Maxillary Advancements in Patients With Cleft Lip and Palate	Bone RS.	cephalometric results, compared to distraction osteogenesis alone.	
Acharya <i>et al.</i> , 2021	Pre-operative and post-operative audiological assessment in cleft lip and palate patients-a prospective study	Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. ECA.	They report that cleft surgery leads to a higher incidence of hearing defects (97%).	(46)

ECA: Estudios Clínicos Controlados Aleatorizados.

RL: Revisión de Literatura.

RS: Revisión Sistemática.

CC: Caso clínico.

M-A: Estudio de Meta-análisis.

Etiología y prevención

Las causas de hendiduras orofaciales u orales (HO), como labio fisurado (LF), paladar fisurado (PF) y labio/paladar fisurado (L/PF), son multifactoriales; obedecen a cambios en los genes que sufren la fisiología de los bebés y por factores relacionados al contexto de desarrollo que fomenta la madre ya sea por acción secundaria de alimentos, medicamentos, sustancias que son consumidas en etapa de embarazo o por efectos directos como enfermedades o disfuncionales en los sistemas biológicos humanos. De tal forma se ha confirmado que la etiología tiene causas genéticas y ambientales^(9,20). (9,20)

Ante lo manifestado, la etiología del labio, paladar y labio/paladar fisurado en neonatos y lactantes se puede clasificar en sindrómicos y no-sindrómicos; en los sindrómicos, varios genes se encuentran involucrados en las malformaciones de LF y PF⁽¹⁴⁾. Leslie y Marazita en 2013, clasifican genes asociados a L/PF, y genes asociados solamente a PF⁽⁵⁾. Mientras tanto en los no-sindrómicos su etiología es compleja, por lo que existen estudios que sugieren la relación de los factores hereditarios con los factores ambientales como el estado nutricional de la madre, el consumo de alcohol y tabaquismo⁽²⁾.

Asimismo, otros estudios sugieren una interacción y correlación entre HO y embarazos múltiples por

encima de 4 gestaciones, baja edad materna menor de 15 años, alta edad paterna por encima de 45 años, retraso del crecimiento intrauterino, uso de anticonvulsivantes, y el consumo materno frecuente de alcohol⁽²²⁾. De la misma manera Khan y sus colaboradores en 2020, en su estudio de etiología genética de L/PF sugieren la interacción (gen-ambiente) entre el tabaquismo y los factores de crecimiento transformadores (*tgf*) homeobox del segmento muscular (*msx*) y genes receptores del ácido retinoico; asimismo, sugieren la interacción entre el alto consumo de alcohol en períodos cortos y la variación del gen deshidrogenasa (*adh1c*) Adicionalmente, reportan las variantes genéticas de *tgfa*, *tgfb3* y *msx1* asociadas con factores de riesgo ambientales como el tabaquismo y alcoholismo⁽²³⁾. De la misma forma, otros estudios han identificado una posible correlación entre el tabaquismo materno y el gen *ANK3* causante de L/PF⁽²⁴⁾; por otra parte, estudios previos muestran evidencias de un alto consumo de alcohol durante el embarazo que conduce al síndrome de alcoholismo fetal y la aparición de L/PF y asimismo han identificado el gen *ARHGEF10* asociado al consumo materno de alcohol en familias con infantes L/PF⁽²⁵⁾.

La hipoxia en el embrión juega un rol indispensable por la reducción de los niveles de oxígeno debido a la altitud y/o a la insuficiencia placentaria⁽⁵⁾; en este sentido, estudios demuestran que la altitud causada por la hipoxia, constituye un factor importante en la

aparición de defectos craneofaciales ⁽¹⁴⁾. Asimismo, la hipoxia puede ser causada también por fármacos antiepilépticos como la fenitoína utilizada durante el embarazo, la misma que induce a la bradicardia; produciendo un defecto cardíaco en el embrión acompañado con la reducción de las concentraciones del oxígeno en el mismo y como consecuencia la aparición de HO ⁽¹⁴⁾. Del mismo modo, la hipertermia constituye otro factor causante de efectos teratogénicos como malformaciones faciales, ya que el sistema nervioso central del embrión es muy sensible a la hipertermia, donde estudios han detectado defectos faciales en casos de hipertermia materna a las 4-7 semanas del embarazo ⁽²⁵⁾. Asimismo, la radiación ionizante, causa efectos dañinos al embrión, incluido las malformaciones orofaciales ⁽²⁶⁾, otro factor preponderante en la actualidad es el estrés, que se considera un factor más para la aparición de malformaciones congénitas, por lo tanto, diversos estudios reportan que el estrés físico y emocional, conduce a la producción de corticosteroides y esto a su vez conduce a la aparición HO ⁽²⁷⁾.

En cuanto al estado nutricional de la madre, los suplementos vitamínicos juegan un papel importante en el desarrollo del embrión y se ha observado que el ácido fólico previene los defectos del epineura, como también el desarrollo de la cresta neural que da lugar a la mesénquima facial, por lo que se sugiere que el ácido fólico reduce la aparición de labio y/o paladar fisurado (LF y L/PF) ⁽²⁸⁾. Por tanto, el uso de suplementos con ácido fólico y multivitamínicos durante el embarazo, un estudio reporta una reducción de aproximadamente el 12% y el 40% de los riesgos de LF y L/PF respectivamente ⁽²⁹⁾. Asimismo, otros estudios reportan suplementos como la vitamina B12, el ácido piridóxico y la homocisteína, en busca de una posible asociación con los HO ⁽³⁰⁾. Por otro lado, se ha evidenciado que el zinc es crucial para el desarrollo fetal y su deficiencia se asocia con mayores riesgos de HO ⁽¹⁴⁾. En cuanto a la vitamina A como el retinol, se transfiere al embrión mediante la circulación transplacentaria para múltiples funciones; sin

embargo, se ha evidenciado que el alto consumo de los retinoides puede conducir a los efectos teratogénicos y además evidencias actuales indican, que las mutaciones en la proteína de unión al retinol 4 (*RBP4*) y el receptor alfa del ácido retinoico (*RARA*) se asocia con la aparición de L/PF ⁽³¹⁾. Del mismo modo, los esteroides como el cortisol inhiben la morfogénesis craneofacial, donde se ha asociado con la aparición de HO ⁽³²⁾. Otro estudio muestra los riesgos de L/PF en los niños nacidos de mujeres que usaron corticosteroides durante el embarazo temprano, donde se reportan genes afectados por los esteroides responsables de las HO ⁽³³⁾. De la misma forma se ha mostrado una asociación entre la alteración de los rasgos faciales como labio fisurado y el abuso materno de cocaína; al igual que, ciertos medicamentos recetados, tales como: amoxicilina, fenitoína, oxprenolol, tietilperazina, carbamazepina y oxitetraciclina, también muestran una posible correlación con defectos craneofaciales como L/PF. También los fármacos como la fenitoína, interfieren con el metabolismo de la vitamina B9, provocando consecuencias teratogénicas y otras anomalías craneofaciales; sucede del mismo modo con medicamentos anticonvulsivos tales como fenobarbital, trimetadiona, valproato y dilantina, los mismos que inciden en la aparición de L/PF; además, los medicamentos que contienen Accutane y Metotrexato indicados para el acné, así como los fármacos indicados para la artritis y la psoriasis, inciden en la aparición de HO ⁽³⁴⁾.

Por otro lado, las enfermedades metabólicas como la diabetes pregestacional y gestacional, se han asociado con la aparición de las HO; del mismo modo, la obesidad materna se ha asociado con el riesgo de aparición de las HO, también existen reportes del riesgo de HO debido al bajo peso materno durante el embarazo ⁽³⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de labio, paladar y labio/paladar fisurado es clínico puede ser detectado en la etapa del embarazo con el apoyo de exámenes de imagenología; de tal manera, el diagnóstico se

realiza antes del nacimiento mediante una ecografía prenatal y fetoscopia⁽¹⁴⁾. También se puede detectar por medio de exámenes de ultrasonidos, ecografía transabdominal (3D), aunque estos son poco aplicados, por su costo⁽¹³⁾. El diagnóstico es una medida preventiva para tomar acciones; en neonatos y lactantes se realiza de manera clínica bajo una condición sindrómica pues una vez que nace el ser humano se pone a la vista su condición física y fisiológica⁽³⁶⁾.

Es importante considerar dentro del diagnóstico los antecedentes embriológicos conjuntamente con los exámenes aplicados para mejorar el criterio médico, a razón de que las hendiduras orales ocurren en áreas faciales carentes de fusión normal de las estructuras embriológicas. Sobre todo, porque los procesos de fusión son diferentes de tal manera los diagnósticos reflejan el conocimiento de los sucesos producidos en la fusión de procesos maxilares a nivel molecular, proceso nasal medial conjuntamente con las diferencias epidemiológicas, de ello depende un diagnóstico Paladar hendido PH y Labio hendido LH son dos entidades diferentes⁽¹³⁾.

El examen más aplicado para detectar afecciones de labio, paladar y labio/paladar fisurado en neonatos y lactantes es la ecografía transabdominal con un 88% de sensibilidad en su utilización⁽¹³⁾. Sin embargo, antes del nacimiento dicho examen tiene una aceptación ante fisuras labiales, no así ante la fisura palatina⁽⁹⁾, ello se debe por la transposición de estructuras anatómicas cuando el bebé tiene la boca cerrada. Como soporte del diagnóstico de malformaciones congénitas se puede aplicar una amniocentesis para confirmar o descartar síndromes genéticos asociados a la malformación⁽³⁷⁾.

Los diagnósticos consideran también sistemas de clasificación y codificación de las afecciones entre las cuales están: El código L.A.H.S.H.A.L. utilizado por cirujanos de labio leporino ("L" = labio, "A" alvéolo, "H" paladar duro, "S" paladar blando) que se centra en dividir la boca en seis partes de tal manera si existe fisura completa se utiliza la letra mayúscula, P. EJ. "L" o una fisura incompleta con la letra minúscula, P.

EJ. "l" o sin hendidura. Acorde a las Iniciales del acrónimo mencionado se codifican las HO, por mencionar: L= solo labio izquierdo; AL= labio izquierdo y alvéolo; SHAL= labio izquierdo alvéolo y paladar duro con paladar suave. Las hendiduras orales u orofaciales HO son malformaciones craneofaciales comunes: El labio leporino (LL) con o sin paladar hendido (LL/P) ocurre con mayor frecuencia en hombres, mientras que 1:1000 caucásicos, 2:1000 asiáticos y 0,3:1000 africanos se ven afectados; el paladar hendido aislado (PH) es más común en las mujeres y se encuentra una incidencia igual de 0,4:1000 nacidos vivos en a nivel de las personas. Aunque la distribución de las fisuras difiere según la región, se estima que es del 20 % al 25 % LL, del 40 % al 50 % LL/P y del 30 % al 35 % LL. Las hendiduras ocurren en una proporción de 6:3:1 unilateral izquierda, unilateral derecha y bilateral⁽¹³⁾.

Un diagnóstico eficaz antes de iniciar el tratamiento integral permitirá realizar recomendaciones oportunas en el momento adecuado⁽¹³⁾. En este sentido, el infante que nazca con labio y paladar fisurado afrontará su infancia, niñez, adolescencia y edad adulta en intervenciones hospitalarias interdisciplinarias, por lo que sugieren adoptar modelos integrales de atención para optimizar los servicios dentro de una economía accesible⁽³⁸⁾.

Los hallazgos frecuentes de diagnósticos manifiestan que la desviación del filtrum en relación al eje vertical de la cara muestra una orientación contraria entre la dirección de la punta de la nariz del neonato o lactante y la narina alterada. Así también clínicamente con respecto a las fibras musculares orbiculares se aprecia que el lado no afectado o alterado parte en la línea media de la comisura hacia el prolabio, por su parte en el lado alterado las fibras musculares parten de la comisura, pero se dirigen hacia la parte superior finalizando en el ala de la nariz⁽⁹⁾.

Los diagnósticos se apegan a la complicación del paciente y en muchos casos tienen que recurrir a un trabajo interdisciplinario, de tal forma que se puedan abarcar y estudiar las diferentes causas y

consecuencias que generan las anomalías del labio, paladar y labio/paladar fisurado en neonatos y lactantes, para ello muchas ramas de la medicina pueden aportar con su conocimiento, del diagnóstico depende el tratamiento así que pueden derivar en pacientes con necesidades quirúrgicas o no quirúrgicas, siempre será importante considerar la opinión de especialistas en áreas de pediatría, odontología pediátrica, estomatología, otorrinolaringología, fonoaudiología, psicología, medicina, genética, ortodoncia, trabajo social, y nutrición ^(9,13,14,35,36)

Tratamiento

Tessier en 1976 clasificó las hendiduras craneofaciales con numeración de 0-14; de tal manera, de 0-7 corresponde a fisuras faciales, de 9-14 fisuras craneales y siendo el número 8 neutral, esta clasificación fue ampliamente aceptada y aplicada para innumerables tratamientos de pacientes con hendiduras faciales en distintas partes del mundo ^(37,38). La más común son las fisuras labioalveolopalatinas (FLAP), las mismas que representan cerca del 80% de las fisuras orofaciales más comunes, que corresponden a la numeración 1, 2 y 3 de Tessier ^(39,40). Por lo tanto, el tratamiento de las hendiduras faciales, varían entre pacientes y, además dependen de la gravedad de las hendiduras; de tal manera, la técnica quirúrgica deberá ser basada principalmente en las características anatómicas del paciente y la región comprometida ⁽⁴¹⁾.

El tratamiento es un proceso complejo el cual debe ser guiado por un equipo multidisciplinario formado por cirujanos, odontólogos, otorrinolaringólogos, psicólogos, foniatras, entre otros, en virtud de generar una recuperación integral del paciente; de tal manera consiste en procedimientos electivos; la prevalencia de casos sugiere que el tratamiento tiene un espacio temporal que va desde las primeras etapas de vida y pueden desarrollarse por varios años ⁽¹⁸⁾. Con el paso de los años, los tratamientos van desarrollándose y teniendo mejores resultados, principalmente se han establecido dos formas

siendo: los quirúrgicos aplicados aquellos pacientes con complicaciones más graves y los no quirúrgicos a aquellos pacientes que necesitan menor tipo de recuperación ⁽¹⁶⁾

Cada tratamiento tiene sus ventajas y desventajas y ello se relaciona a la individualidad fisiológica del paciente y a su diagnóstico; por ejemplo, del Labio y paladar fisurado entre los tratamientos se puede mencionar: Distracción osteogénica alveolar; El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF); Coronas telescópicas ^(9,18)

No todos los tratamientos producen resultados favorables; existen evidencias que ciertos tratamientos generaron aspectos negativos en la recuperación de pacientes como aplicar ortopedia tridimensional, la cual funcionó en un número reducido de pacientes mientras que en otros generó erupciones dentales malformadas, y alteración de los músculos y huesos en maxilares, estos tratamientos resultaban costosos pues por fallidos se tenían que adoptar otras medidas, usar objetos incómodos y dolorosos en el rostro, la nariz y la boca ⁽¹⁸⁾

El tratamiento incluso se podría dividir en etapas las cuales mezclan procesos quirúrgicos y no quirúrgicos. Los casos mayoritarios sugieren que el tratamiento en etapa primaria se encargará de mejorar las funciones motrices y fisiológicas del labio y paladar, así como consistirá en conservar una estética con la cual los pacientes se sientan bien, por lo general este es un tipo de tratamiento quirúrgico ⁽¹⁸⁾

Yates y colaboradores en 2020, describen el cronograma general de las intervenciones en pacientes con labio y paladar fisurado, donde la primera intervención inicia en las primeras semanas de vida con el tratamiento ortopédico infantil prequirúrgico, posteriormente continúan con la reparación de labios, reparación de paladar, cirugía velofaríngea, expansión maxilar, injerto de hueso maxilar, tratamiento de ortodoncia y odontología restauradora ⁽⁴¹⁾. En la actualidad el tratamiento ortopédico infantil prequirúrgico se ha venido

usando con resultados eficaces en la rehabilitación de niños fisurados a temprana edad; por tanto, esta intervención ha permitido mejorar la lactancia y alimentación en bebés ^(35, 36, 44). Asimismo, España-López y colaboradores en 2012, reportan las ventajas de utilizar el tratamiento con los moldeadores nasoalveolares prequirúrgicos, que facilitan la cirugía correctora de labio y nariz con una proyección y simetría nasal ⁽⁴²⁾.

En cuanto a tratamientos quirúrgicos, de manera general es posible indicar que se empieza por la corrección del defecto mediante el cierre de la fisura a una edad de 6 a 8 meses del niño hasta la edad de la adolescencia, incluso hasta la edad adulta ⁽⁴¹⁾; de tal manera, el tratamiento consiste en el cierre de las partes blandas mediante la exéresis del tejido cicatrizal, luego el cierre meticuloso y anatómico de los tejidos y si la fisura afecta al sistema esquelético la intervención tendrá a lugar cuando el paciente sea mayor de edad ⁽⁴⁰⁾. Estudios previos sugieren a la técnica de osteogénesis por distracción Le Fort I del maxilar, la misma que utiliza un dispositivo interno potencialmente predecible estable y conveniente para la corrección de la hipoplasia maxilar severa,

que es una opción alternativa para el tratamiento de la hipoplasia maxilar en pacientes con malformaciones faciales ⁽⁴³⁾. Asimismo, Kloukos y colaboradores en 2018, en un estudio de comparación de técnicas como la osteogénesis por distracción maxilar y la osteotomía Le Fort I convencional, sugieren que la osteogénesis por distracción genera resultados más satisfactorios en pacientes con labio y paladar fisurado ⁽⁴⁴⁾. Del mismo modo, Tobolowsky y colaboradores en 2019, frente a la problemática de la recaída generada por osteotomía y la osteogénesis por distracción de Le Fort I en el tratamiento de L/PF sugieren una técnica de 2 etapas, primero de osteogénesis por distracción, seguido de injerto óseo y fijación rígida, mismas que permiten optimizar la estabilidad esquelética y reduce el riesgo de la recaída ⁽⁴⁵⁾. No obstante, otros estudios reportan la aparición de los efectos de la reparación quirúrgica después de una intervención de queiloplastia y palatoplastia, como defectos audiológicos; sin embargo, indican que una intervención realizada a temprana edad del paciente, reduce estos efectos y permite una mejoría significativa de pacientes ^(46,47,48).

DISCUSIÓN

Según la revisión de literatura científica efectuada se determinó una prevalencia de estudios que mencionan que el labio y paladar fisurado presentan prevalencia dentro de las hendiduras orales, al respecto según de Salari (2021), la prevalencia a nivel global de labio y paladar hendido sería de 0,45 por mil nacidos vivos, 1,26 por mil nacimientos ⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, en la Tabla 4, se muestra la prevalencia de hendiduras orofaciales por continente, donde los países asiáticos y amerindios muestran las prevalencias más altas.

Tabla 3. Prevalencia estimada de fisuras orofaciales por continente.

Autor y año	Año	Continente	Prevalencia reportada	Prevalencia (n=1000)
Dixon <i>et al.</i>	2011	África	1 en: 2500	0,4
Panamonta <i>et al.</i>	2015	África	0,57 en: 1000	0,6
Panamonta <i>et al.</i>	2015	Sudamérica	0,99 en: 1000	1,0
Dixon <i>et al.</i>	2011	Europa	1 en: 1000	1,0
Panamonta <i>et al.</i>	2015	Oceanía	1,33 en: 1000	1,3
Panamonta <i>et al.</i>	2015	Europa	1,55 en: 1000	1,6
Panamonta <i>et al.</i>	2015	Norteamérica	1,56 en: 1000	1,6
Panamonta <i>et al.</i>	2015	Asia Asiáticas y	1,57 en: 1000	1,6
Dixon <i>et al.</i>	2011	Amerindias	1 en: 500	2,0

El continente asiático con alta prevalencia es Japón y Nueva Zelanda de 2,0 y 1,8 por mil nacimientos respectivamente, seguido de Colombia y Ecuador de 1,5 por mil nacimientos (Tabla 4 y Figura 1).

Tabla 4. Prevalencia estimada de fisuras orofaciales por países.

Autor y año	Año	País	Prevalencia reportada	Prevalencia (n=1000)
Navarrete-Hernández <i>et al.</i>	2017	México	5,08 en: 10000	0,5
IPDTC	2011	Italia	6,64 en: 10000	0,7
Souza y Raskin	2013	Brasil	1 en: 1010	1,0
Nazer y Cifuentes	2014	Chile	1,3 en: 1000	1,3
Allagh <i>et al.</i>	2015	India	1,3 en: 1000	1,3
Sabbagh <i>et al.</i>	2012	Arabia Saudita	1,35 en: 1000	1,4
Dixon <i>et al.</i>	2011	USA	1 en: 700	1,4
Cazar-Almache <i>et al.</i>	2020	Ecuador	14,9 en: 10000	1,5
Guerrero-Abello <i>et al.</i>	2016	Colombia	15 en: 10000	1,5
Thompson <i>et al.</i>	2016	Nueva Zelanda	1,79 en: 1000	1,8
Mezawa <i>et al.</i>	2019	Japón	19,5 en: 10000	2,0

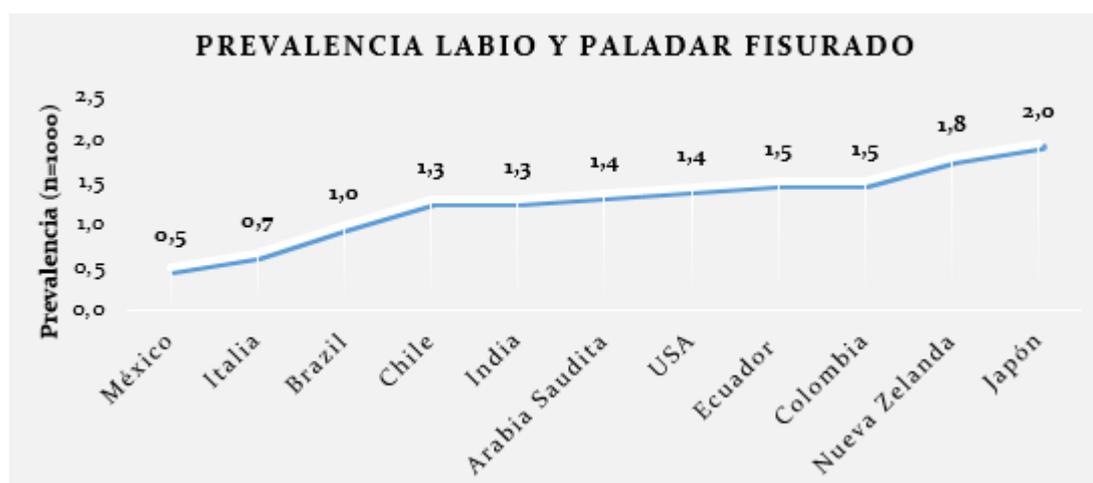


Figura 1. Prevalencia de labio y paladar fisurado por países.

En cuanto a los estudios genéticos, varios estudios han sugerido a genes candidatos asociados a las malformaciones orofaciales; por lo tanto, comprender la etiología de LF, PF y L/PF desde el origen genético, es un punto clave para que los estudios coincidan en que se deberían continuar realizando pruebas genéticas con el fin de evitar el riesgo ponderado de la presencia de estas malformaciones congénitas en el mundo ^(5,6, 14, 23, 25).

En lo que se refiere a los factores ambientales, se ha descrito que el tabaquismo, el alcoholismo ^(22,25), el

consumo de sustancias estupefacientes como las drogas ⁽³⁵⁾, y el consumo de fármacos durante el embarazo ⁽³⁶⁾ inciden a la alteración de los genes descritos anteriormente y con ello a la aparición de malformaciones congénitas como las hendiduras faciales; del mismo modo, otros factores como la hipoxia ^(5,14), la hipertermia, radiaciones ⁽²⁵⁾ y el estrés ^(27, 33,34) también son factores asociados a la aparición de malformaciones faciales. Existen también diversos factores determinantes que se asocian en la incidencia de las hendiduras faciales, entre los cuales es posible destacar a los factores nutricionales de la

madre ^(14, 28,32), las enfermedades metabólicas de la madre ⁽³⁸⁾, la edad de la madre y del progenitor ⁽²²⁾.

Por otra parte, el diagnóstico de hendiduras orales se realiza mediante la exploración ecográfica de rutina a las 20 semanas de vida intra-uterina, para lo cual los ecografistas tienen un papel fundamental ya que su conocimiento en embriología de cabeza y cuello es profundo y fundamental, lo cual permite un diagnóstico preciso y eficaz que facilita el proceso de comunicación y planificación del grupo de trabajo muti/inter/transdisciplinario. ^(9,13,14,35,36).

Dada la complejidad, para un tratamiento exitoso se requiere de un equipo multidisciplinario en donde intervengan distintas áreas como: cirugía maxilofacial, odontopediatría, ortodoncia, terapia del lenguaje, psicología, otorrinolaringología, pediatría, nutriología, audiología, genética o dismorfología, y enfermería especializada.

El protocolo de tratamiento de hendiduras en neonatos y lactantes identifica de manera general y a nivel mundial que de 0–3 meses es posible alinear los segmentos alveolares del maxilar y/o moldear la nariz mediante el uso continuo de la placa ortopédica prequirúrgica (moldeador nasopalveolar), de 3-6 meses referir al cirujano maxilofacial para realizar la queilosplastia, intervención quirúrgica de acuerdo a la regla de millard, ^(9,15,16,17,18).

En la actualidad se está usando con mayor frecuencia en todas las áreas de estomatología, la tecnología asistida por ordenador y la tecnología de impresión 3D como en el tratamiento protésico, los implantes y la cirugía de reconstrucción del hueso de la mandíbula. Una breve descripción de la técnica es que después de la toma CBCT, segmenta, procesa la imagen y fabrica utilizando el nuevo material para crear una estructura adecuada, con cada función por separado. En tal contexto el uso de radiación a riesgo beneficio u bajo los criterios de alarp "as low as reasonably practicable", tan bajo como sea razonablemente factible los clínicos tienen una herramienta más para obtener un equilibrio entre riesgo y beneficio. Esta tecnología de aplicación

juega un papel importante en el proceso de corrección del labio y paladar fisurado antes de la cirugía. Los tratamientos de imágenes y digitales eliminan la incertidumbre de los tratamientos tradicionales y restauran mejor la apariencia del bebé.

Existe un interés persistente desde la antigüedad, continúa en la actualidad y continuará por este siglo la preocupación y la necesidad de investigar de manera completa las hendiduras orales y por ende la asociación entre los defectos de nacimiento y el riesgo de cáncer, como trisomía 21 y leucemia aguda en infantes con malformaciones ⁽⁴⁸⁾, donde se ha demostrado la asociación de las hendiduras con un mayor riesgo de contraer cáncer en el futuro ⁽³⁶⁾.

CONCLUSIONES

- Los autores consideran que, las etiologías principales de labio y/o paladar fisurado son desconocidas, pero existen factores de riesgo como lo genéticos (defectos del tubo neural y la presencia de alelos MTHFR 677T) y lo no genético (uso excesivo de antibióticos, niveles reducidos de ácido fólico, la concentración baja de folato en sangre materna, consumo de alcohol y tabaco durante el embarazo. Etc.)
- El diagnóstico de hendiduras orales se realiza mediante la exploración ecográfica durante la semana 20 de vida intra-uterina, para prevenir cualquier condición que determine la morbilidad materna y perinatal.
- El factor más importante para el éxito en el tratamiento de labio y/o paladar fisurado en neonatos y lactantes se fundamenta en el manejo adecuado multidisciplinario del grupo de expertos que atienden el problema, para ello se requiere la interacción en la toma de decisiones, esto permitiría mejorar el manejo de manera precoz mediante la ortopedia prequirúrgica, corrección primaria del labio y nariz y el cierre temprano del paladar; de tal manera,

se apreciaría una evidente disminución de sus secuelas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 CDC. Facts about Cleft Lip and Cleft Palate | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 1 de junio de 2021]. URL: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/cleftlip.html>
- 2 Cazar-Almache ME, Campos-Ramírez LA, Pineda-Álvarez DM, Guillén-Guerrero PF. Panorama epidemiológico de la fisura labiopalatina en Quito, Guayaquil y Cuenca. Ecuador, 2010-2018. Acta Odontológica Colombiana. 1 de enero de 2020;10(1):37-46.
- 3 Mittersteiner Diego, Olate Sergio. Malformaciones craneofaciales en un Hospital Regional de Alta Complejidad. En t. J. Odontostomat. 2013; 7(2): 179-184. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2013000200003>
- 4 OMS. Anomalías congénitas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [citado 4 de junio de 2021]. URL: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>
- 5 Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2013; 163(4): 246-58. DOI: 10.1002/ajmg.c.31381
- 6 Maguire S, Estabel J, Ingham N, Pearson S, Ryder E, Carragher DM, et al. Targeting of Slc25a21 Is Associated with Orofacial Defects and Otitis Media Due to Disrupted Expression of a Neighbouring Gene. PLOS ONE. 18 de marzo de 2014; 9(3): e91807. DOI: 10.1371/journal.pone.0091807
- 7 Galliani E, Vazquez M-P. Orphanet: Paladar hendido [Internet]. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [citado 16 de junio de 2021]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2014
- 8 Farronato G, Cannalire P, Martinelli G, Tubertini I, Giannini L, Galbiati G, et al. Cleft lip and/or palate: review. Minerva Stomatol. abril de 2014; 63(4): 111-26. PMID: 24705041
- 9 Palmero J, Rodríguez M. Labio y paladar hendido. Conceptos actuales. Acta Médica Grupo Ángeles. 2019; 17(4): p. 372-379. URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90104>
- 10 Cazar M, Campos L, Pineda D, Guillén P. Panorama epidemiológico de la fisura labiopalatina en Quito, Guayaquil y Cuenca. Ecuador, 2010-2018. Acta Odontológica Colombiana. 2020; 10(1): 37-46. URL: <https://www.redalyc.org/journal/5823/582362326004/html/>
- 11 Al-Namankany A, Alhubaishi A. Effects of cleft lip and palate on children's psychological health: A systematic review. Journal of Taibah University Medical Sciences. 1 de agosto de 2018; 13(4): 311-8. DOI: 10.1016/j.jtumed.2018.04.007
- 12 Hernández M de LN, Carrero K. Alimentación en lactantes con hendidura de labio y/o paladar que acuden al centro de investigación a pacientes con malformaciones craneofaciales y prótesis maxilofacial (CIAPA). Acta odontológica venezolana. 2015; 53(4): 87-8.
- 13 Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. World J Methodol. 26 de septiembre de 2017; 7(3): 93-100. DOI: 10.5662/wjm.v7.i3.93
- 14 Nasreddine G, El Hajj J, Ghassibe-Sabbagh M. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 1 de enero de 2021; 787: 108373. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108373
- 15 Montiel RRR, Romero DER, Cardoso ABR, Méndez JAT. Ortopedia pre-quirúrgica en pacientes con labio y/o paladar fisurado:

- Revisión de literatura. RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento. 2019; 3(1): 1261-83. DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(1\).enero.2019.1261-1283](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(1).enero.2019.1261-1283)
- 16 Banerjee S, Banerjee R, Radke UM, Mundhe D. Pre-Surgical Management of Unilateral Cleft Lip and Palate in a Neonate: A Clinical Report. J Indian Prosthodont Soc. marzo de 2011; 11(1): 71-6. DOI: 10.1007/s13191-011-0052-2
- 17 Guerrero-Abello P, Ariza-Araujo Y, Caycedo-García DJ, Pachajoa H. Necesidad de guías clínicas para el manejo integral de pacientes con labio paladar hendido. Rev salud pública. Febrero de 2016; 18: 82-94. DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.v18n1.41884>.
- 18 Ruiz-Rodríguez R, López-Noriega JC. Reoperations in Cleft Lip and Cleft Palate Treatment. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 1 de febrero de 2011; 23(1): 169-76. DOI: 10.1016/j.coms.2010.12.002.
- 19 Monasterio LA. Y cols. Fisuras labio palatinas. Tratamiento multidisciplinario. REV. MED. CLIN. CONDES - 2016; 27(1) 14-21 DOI: 10.1016/j.rmcl.2016.01.003
- 20 Bezerra JF, Oliveira GHM, Soares CD, Cardoso ML, Ururahy M a. G, Neto FPF, et al. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. Oral Diseases. 2015; 21(3): 393-9. DOI: 10.1111/odi.12292
- 21 Khan AMI, Prashanth CS, Srinath N, Khan AMI, Prashanth CS, Srinath N. Genetic etiology of cleft lip and cleft palate. AIMS Molecular Science. 2020; 7(4): 328-48. DOI: 10.3934/molsci.2020016
- 22 Haaland ØA, Romanowska J, Gjerdevik M, Lie RT, Gjessing HK, Jugessur A. A genome-wide scan of cleft lip triads identifies parent-of-origin interaction effects between ANK3 and maternal smoking, and between ARHGEF10 and alcohol consumption. F1000Res. 19 de julio de 2019; 8:960. DOI: 10.12688/f1000research.19571.2
- 23 Graham JM. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. Birth Defects Research. 2020; 112(12): 943-52. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1696>
- 24 Regina Altoé S, Borges ÁH, Neves AT de SC, Aranha AMF, Borba AM, Espinosa MM, et al. Influence of Parental Exposure to Risk Factors in the Occurrence of Oral Clefts. J Dent (Shiraz). junio de 2020; 21(2): 119-26. DOI: 10.30476/DENTJODS.2019.77620.0.
- 25 Wallace GH, Arellano JM, Gruner TM. Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor? Women and Birth. 1 de marzo de 2011; 24(1): 40-6. DOI: 10.1016/j.wombi.2010.08.001
- 26 Munger RG, Tamura T, Johnston KE, Feldkamp ML, Pfister R, Cutler R, et al. Oral clefts and maternal biomarkers of folate-dependent one-carbon metabolism in utah. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2011; 91(3): 153-61. DOI: 10.1002/bdra.20762
- 27 Zhou Y, Sinnathamby V, Yu Y, Sikora L, Johnson CY, Mossey P, et al. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: An updated set of systematic reviews and meta-analyses. Birth Defects Research. 2020; 112(19): 1699-719. DOI: 10.1002/bdr2.1827
- 28 Blanco R, Colombo A, Pardo R, Suazo J. Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1 de noviembre de 2016; 45(11): 1323-32. DOI: 10.1016/j.ijom.2016.06.011
- 29 Zhang S-J, Meng P, Zhang J, Jia P, Lin J, Wang X, et al. Machine Learning Models for Genetic Risk Assessment of Infants with Non-syndromic Orofacial Cleft. Genomics, Proteomics & Bioinformatics. 1 de octubre de 2018; 16(5): 354-64. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.07.005
- 30 Garland MA, Reynolds K, Zhou CJ. Environmental mechanisms of orofacial clefts. Birth Defects Research. 2020; 112(19): 1660-98. DOI: 10.1002/bdr2.1830
- 31 Ma L, Shi B, Zheng Q. Cell Polarity and PAR Complex Likely to Be Involved in Dexamethasone-Induced Cleft Palate. Journal

- of Craniofacial Surgery. marzo de 2018; 29(2): 260-3. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004055
- 32 Chou DW, Shih C. Surgical Reconstruction of Cocaine-Induced Cleft Lip: A Case Report. Perm J. 16 de abril de 2020; 24: 19-197. DOI: 10.7812/TPP/19.197
- 33 Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 1 de mayo de 2016; 101(3): F207-11. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308278
- 34 Sandy J, Davies A, Humphries K, Ireland T, Wren Y. Cleft lip and palate: Care configuration, national registration, and research strategies. J World Fed Orthod. octubre de 2020; 9(3): S40-4. DOI: 10.1016/j.ejwf.2020.09.003
- 35 Kutbi H, Wehby GL, Moreno Uribe LM, Romitti PA, Carmichael S, Shaw GM, et al. Maternal underweight and obesity and risk of orofacial clefts in a large international consortium of population-based studies. International Journal of Epidemiology. 1 de febrero de 2017; 46(1): 190-9. DOI: 10.1093/ije/dyw035
- 36 Carvajal C, Guzman K, Cristancho K, Hidalgo C, Arango C. Éxito de la ortopedia prequirúrgica en pacientes con labio fisurado y paladar hendido- Revisión de alcance. Revista de Odontopediatría Latinoamericana. 2022 enero; 12(1). DOI: <https://doi.org/10.47990/alop.v12i1.305>
- 37 Fijałkowska M, Antoszewski B. Rare Facial Clefts. Pol Przegl Chir. agosto de 2015; 87(8): 389-94. DOI: 10.1515/pjs-2015-0077
- 38 Sorolla JP. Anomalías craneofaciales. Revista Médica Clínica Las Condes. 1 de enero de 2022; 21(1): 5-15. DOI: 10.1016/S0716-8640(10)70500-9
- 39 Sánchez-Valle A, Vásquez Ruiz GS, Ubaldo-Reyes L, Lescas-Mendez O, Celio Mancera J, Rojas Granados A, et al. Fisura facial nasoorbitaria, Tossier número 3. Revista de la Facultad de Medicina (México). Diciembre de 2011; 54(6): 23-8. URL: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000600006
- 40 Yates D, Allareddy V, Caplin J, Yadav S, Markiewicz MR. An Overview of Timeline of Interventions in the Continuum of Cleft Lip and Palate Care. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 1 de mayo de 2020; 32(2): 177-86. DOI: 10.1016/j.coms.2020.01.001
- 41 Bravo-Rivera L, Muñoz Tobar D, Torres Chianale F, Fierro Monti C, Pérez Flores A. Ortopedia prequirúrgica en niños fisurados: Reporte de caso clínico. Odontoestomatología. mayo de 2015; 17(25): 53-9. URL: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392015000100007
- 42 España-López AJ, Martínez-Plaza A, Fernández-Valadés R, Guerrero-López C, Cortés-Sánchez R, García Medina B. Tratamiento ortopédico con moldeador nasoalveolar prequirúrgico en la fisura labiopalatina unilateral. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 1 de octubre de 2012; 34(4): 166-71. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.03.001>
- 43 Silveira A da, Moura PM de, Iii RJH. Orthodontic Considerations for Maxillary Distraction Osteogenesis in Growing Patients with Cleft Lip and Palate Using Internal Distractors. Semin Plast Surg. noviembre de 2014; 28(04): 207-12. DOI: 10.1055/s-0034-1390174
- 44 Kloukos D, Fudalej P, Sequeira-Byron P, Katsaros C. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients. Cochrane Database Syst Rev. 10 de agosto de 2018; 8: CD010403. DOI: 10.1002/14651858.CD010403.pub3
- 45 Tobolowsky W, Gupta P, Lopez J, Cho R, Munding GS, Yang R, et al. Rigid External Le Fort I Distraction Followed by Secondary Bone Grafting for Maxillary Advancements in Patients With Cleft Lip and Palate. J Craniofac Surg. octubre de 2019; 30(7): 1974-8. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005620
- 46 Acharya P, Sahana BA, Desai A, Jalisatgi RR, Kumar N. Pre-operative and post-operative audiological assessment in cleft lip and palate patients-a prospective study. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. 1 de abril de

2021; 11(2): 321-9. DOI:
10.1016/j.jobcr.2021.03.00348.

- 47 Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokae S, Darvishi F. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 24 de mayo de 2021 [citado 29 de junio de 2021]. DOI: 10.1016/j.jormas.2021.05.008.
- 48 Obermair F, Rammer M, Burghofer J, Malli T, Schossig A, Wimmer K, et al. Cleft lip/palate and hereditary diffuse gastric cancer: report of a family harboring a CDH1 c.687 + 1G > A germline mutation and review of the literature. Familial Cancer. 1 de abril de 2019; 18(2): 253-60. DOI: 10.1007/s10689-018-0111-5

Conflictos de intereses

Los autores señalan que no existe conflicto de intereses durante la realización del estudio, el presente sólo fue sometido a la Revista Científica "Especialidades odontológicas UG" para su revisión y publicación.

Financiamiento.

La investigación que condujo a estos resultados recibió fondos del programa Smart UniverCity 2.0, financiado por "Modelado y moldura nasoalveolar pre-post-quirúrgica 3D y etiquetado digital odontológica" y "Determinación de valores normales cefalométricos en pobladores andinos de 12 a 17 años del austro ecuatoriano" de la Especialización de Ortodoncia de la Universidad Católica de Cuenca.

Declaración de contribución

Todos los autores han contribuido en la elaboración del trabajo de investigación, en las diferentes partes del mismo.