



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Environmental factors associated with cleft lip and palate in children treated at the William Soler Hospita

## Factores ambientales asociados a la fisura labiopalatina en niños atendidos en el Hospital William Soler

Julio Valcarcel Llerandi<sup>1</sup>  , Estela Morales Peralta<sup>2</sup>  , María del Carmen Fernández González<sup>3</sup>  , Amparo Pérez Borrego<sup>4</sup>  

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Universitario William Soler. La Habana. Cuba.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana. Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Enrique Cabrera. La Habana, Cuba.

**Citar como:** Valcarcel Llerandi J, Morales Peralta E, Fernández González M del C, Pérez Borrego A. Environmental factors associated with cleft lip and palate in children treated at the William Soler Hospital. Salud, Ciencia y Tecnología. 2023;4:772. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024772>

Enviado: 06-10-2023

Revisado: 17-12-2023

Aceptado: 08-02-2024

Publicado: 09-02-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

### ABSTRACT

**Introduction:** Cleft lip and palate is the most prevalent craniofacial congenital defect worldwide. It consists of a labial or palatal cleft, even a combination of both. It is currently known that cleft lip and palate have multifactorial causes, which include both genetic and environmental factors, which influence the first trimester of pregnancy.

**Objective:** To describe environmental factors in patients with cleft lip and palate treated at the William Soler Pediatric Hospital, in the period between 2021 and 2022.

**Methodological design:** Descriptive, cross-sectional and retrospective study in patients with a diagnosis of cleft lip and palate.

The sample was characterized taking into account sex, type of fissure, maternal toxic habits, exposure to radiation, mechanical injuries and environmental toxins, drug consumption, as well as acute and chronic maternal diseases. Data collected during interrogation and physical examination were used.

**Results:** isolated palatal clefts represented 50,5 %. 13,7 % of mothers smoked during the first trimester of pregnancy, while 10,5 % consumed alcohol. High blood pressure (25 %) was the most common maternal chronic disease while 41 % were diagnosed with vaginal moniliasis.

**Conclusions:** Isolated cleft palate and considerable tobacco and alcohol consumption among pregnant women predominated. Among the chronic diseases, there was a predominance of high blood pressure, the most frequent infectious diseases were vaginal moniliasis and urinary tract infections, and there was a high frequency of the consumption of clotrimazole and oral contraceptives.

**Keywords:** Cleft Lip; Cleft Palate; Teratogens; Abnormalities; Drug Induced.

### RESUMEN

**Introducción:** La fisura labiopalatina constituye el defecto congénito craneofacial más prevalente a escala mundial. Consiste en una hendidura labial o palatina, incluso la combinación de ambas. Actualmente se conoce que el labio y paladar fisurado tienen causas multifactoriales, en las que se incluyen factores tanto genéticos y ambientales los cuales ejercen influencia en el primer trimestre de gestación.

**Objetivo:** Describir factores ambientales en pacientes con fisura labiopalatina atendidos en el Hospital Pediátrico William Soler, en el periodo comprendido entre 2021 y 2022. **Diseño metodológico:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de fisura labiopalatina. Se caracterizó

la muestra teniendo en cuenta el sexo, tipo de fisura, hábitos tóxicos maternos, exposición a radiaciones, lesiones mecánicas y tóxicos ambientales, consumo de fármacos, así como enfermedades maternas agudas y crónicas. Se emplearon datos recogidos al interrogatorio y examen físico.

**Resultados:** las fisuras palatinas aisladas representaron el 50,5 %. El 13,7 % de las madres fumaron durante el primer trimestre del embarazo, mientras que 10,5 % consumieron alcohol. La hipertensión arterial (25 %) fue la enfermedad crónica materna más frecuente mientras que al 41 % se les diagnosticó moniliasis vaginal.

**Conclusiones:** Predominó la fisura palatina aislada y un considerable consumo de tabaco y alcohol de las gestantes. Dentro de las enfermedades crónicas hubo un predominio de la hipertensión arterial, las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la moniliasis vaginal e infecciones del tractus urinario y hubo una elevada frecuencia en el consumo de clotrimazol, y anticonceptivos orales.

**Palabras clave:** Labio Hendido; Paladar Fisurado; Teratógenos; Anomalías Inducidas por Medicamentos.

## INTRODUCCIÓN

La fisura labiopalatina (FLP) se reconoce, entre de las anomalías craneofaciales como la más común, con una prevalencia mundial estimada en 1 de cada 700 nacidos vivos; esta cifra varía por regiones geográficas.<sup>(1,2)</sup> Su causa puede ser debida a factores genéticos, ambientales, o a la interacción de ambos.<sup>(3)</sup> El alto grado de agregación familiar, el riesgo de recurrencia y la elevada concordancia en gemelos monocigotos -comparados con los dicigotos-, proporciona evidencias del componente genético de este defecto.<sup>(4)</sup>

Los factores ambientales que, junto con los genéticos, pueden jugar un papel importante en la causa de la FLP. Varios estudios epidemiológicos sugieren la asociación entre exposición medioambiental a la contaminación, pesticidas, solventes y embarazos de alto riesgo -entre otras causas debido a enfermedades maternas- con malformaciones tales como FLP.<sup>(5)</sup> Por otro lado, se invocan el consumo de alcohol y tabaco de la madre durante la gestación, el déficit de ácido fólico y vitamina B, el consumo de algunos medicamentos durante la gestación, así como la terapia materna anticonvulsivante.<sup>(6)</sup>

Teniendo en cuenta que las fisuras labiopalatinas son los defectos congénitos más frecuentemente atendidos en los servicios de cirugía maxilofacial pediátricos, y que son escasas -y no actuales- las investigaciones realizadas en Cuba sobre la causa de este defecto congénito, se motivó a realizar esta investigación con el objetivo de determinar los factores ambientales asociados a las fisuras labiopalatinas en niños atendidos en el Hospital Pediátrico William Soler, en los años 2021 y 2022.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. La población quedó constituida por 95 pacientes atendidos con fisura labiopalatina congénita en la consulta de Cirugía Máxilofacial del Hospital Pediátrico William Soler Ledea -de La Habana, Cuba- en el periodo de enero 2021 hasta diciembre 2022, de ambos sexos y con previo consentimiento de los padres a participar en la investigación.

Las variables revisadas fueron: sexo, tipo de fisura (fisura labial, fisura palatina o fisura labiopalatina), exposición a radiaciones, bebidas alcohólicas, tabaquismo, lesiones mecánicas, ingesta de medicamentos, enfermedades agudas y crónicas maternas. Se creó una base de datos en el programa Excel y se resumieron en frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba Ji-cuadrado de independencia para identificar la relación de dependencia entre variables, la que se consideró válida si  $p < 0,05$ . Para la búsqueda de la información se emplearon las bases de datos PubMed/Medline, Lilacs y Cumed; así como el buscador Google académico. El proyecto de investigación se aprobó por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y el Consejo Científico de la institución. En esta investigación se siguieron rigurosamente los preceptos éticos relativos al investigador, y los relacionados con el diseño de investigación, procedimientos de buenas prácticas y el cuidado de los datos (anonimato, confidencialidad y seguridad).

## RESULTADOS

Tabla 1. Pacientes según sexo y tipo de fisura

Variables	Fisura labial Frecuencia N=19 (20 %)	Fisura palatina Frecuencia N=48 (50,5 %)	Fisura labiopalatina Frecuencia N=28 (29,5 %)	Total N=95 (100 %)
Masculino	8 (42,1 %)	20 (41,6 %)	17 (60,7 %)	45 (47,3 %)
Femenino	11 (57,9 %)	28 (58,4 %)	11 (39,3 %)	50 (52,6 %)

En la tabla 1 Se observa que la fisura palatina aislada fue la más frecuente, con 48 pacientes (50,5 %) y predominó en el sexo femenino con 52,6 %. La fisura palatina se diagnosticó en mayor cuantía en el sexo femenino (58,4 %), mientras que en el sexo masculino el defecto congénito más frecuente fue la fisura labiopalatina con el 60,7 %.

**Tabla 2.** Hábitos tóxicos maternos, exposición a radiaciones, lesiones mecánicas y tóxicos ambientales, según tipo de fisura

Variables	Fisura Labial Frecuencia (%) N=19	Fisura palatina Frecuencia (%) N=48	Valor de p*	Fisura labiopalatina Frecuencia (%) N=28
Tabaquismo	2 (10,5)	7 (14,5)	0,661	4 (14,3)
Alcoholismo	2 (10,5)	5 (10,4)	0,989	3 (10,7)
Exposición radiaciones	2 (10,5)	1 (2,0)	0,132	2 (7,1)
Lesiones mecánicas	1 (5,2)	1 (2,1)	0,491	0 (0,0)
Exposición a agentes químicos	0 (0,0)	2 (4,2)	0,366	2 (7,1)

\* prueba de chi cuadrado

Tal como se muestra en la tabla 2, dentro de los hábitos tóxicos, se observó que el 13,7 % de las madres fumaron durante el primer trimestre del embarazo, mientras que 10,5 % de las gestantes consumieron alcohol, ambos hábitos con similares frecuencias en todos los tipos de fisuras. En general, no se refirió alta exposición materna a radiaciones como un factor ambiental; sin embargo, en el grupo de pacientes con fisura labial se presentó en el 10,5 %. Ninguna de las variables reportadas presentó asociación estadística con algún tipo de fisura.

**Tabla 3.** Consumo de fármacos en el primer trimestre de la gestación, según tipo de fisura

Medicamentos	Fisura Labial Frecuencia (%) N=19	Fisura palatina Frecuencia (%) N=48	Fisura labiopalatina Frecuencia (%) N=28
Clotrimazol óvulos	0 (0,0)	13 (27,0)	8 (28,6)
Metronidazol	2 (10,5)	8 (16,7)	3 (10,7)
Aspirina	1 (5,2)	3 (6,3)	1 (3,6)
Ketoconazol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)
Amikacina	1 (5,2)	0 (0,0)	1 (3,6)
Nistatina	3 (15,7)	3 (6,3)	1 (3,6)
Cefalexina	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Ciprofloxacino	0 (0,0)	4 (8,3)	0 (0,0)
Ceftriaxona	1 (5,2)	2 (4,2)	0 (0,0)
Paracetamol	0 (0,0)	2 (4,2)	0 (0,0)
Dipirona	1 (5,2)	1 (2,1)	0 (0,0)
Esteroides	1 (5,2)	1 (2,1)	0 (0,0)
Metildopa	0 (0,0)	5 (10,4)	1 (3,6)
Lameotrigina	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)
Anticonvulsivantes	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)
Anticonceptivos orales	8 (42,0)	13 (27,0)	10 (35,7)

La tabla 3 muestra que, durante el primer trimestre de gestación, los medicamentos más consumidos fueron clotrimazol, anticonceptivos orales y metronidazol respectivamente. En los grupos de fisura palatina y labiopalatina se presentaron similares frecuencias de consumo de clotrimazol; sin embargo, ninguna madre de niños con fisura labial mostró consumo de este medicamento. Aproximadamente el 17 % de los pacientes con fisura palatina consumió metronidazol, con predominio sobre otros grupos. El consumo de anticonceptivos orales de forma prenatal se presentó en el 42 % de los niños con fisura labial, con ligero predominio sobre los

otros grupos de niños con este antecedente prenatal. Se encontró como antecedente prenatal el consumo de anticonvulsivantes solamente en madres de niños con diagnóstico de fisura labiopalatina, similar al ciprofloxacino que solo se encontró consumo del mismo en madres de niños con diagnóstico de fisura palatina. El paracetamol dentro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), presentó frecuencia de consumo solo en el grupo con diagnóstico de fisura palatina.

**Tabla 4. Enfermedades crónicas maternas, según tipo de fisura**

Enfermedades crónicas	Fisura Labial Frecuencia (%) N=19	Fisura palatina Frecuencia (%) N=48	Valor de p*	Fisura labiopalatina Frecuencia (%) N=28
DM	1 (5,2)	2 (4,2)	0,845	3 (10,7)
HTA	0 (0,0)	12 (25,0)	0,016	2 (7,1)
LES	0 (0,0)	1(2,1)	0,526	0 (0,0)
Epilepsia	0 (0,0)	1 (2,1)	0,526	3 (10,7)
Asma Bronquial	1 (5,2)	7 (14,5)	0,289	4 (14,3)
Obesidad	2 (10,5)	6 (12,5)	0,822	5 (17,9)
Trastornos del tiroides	0 (0,0)	4 (8,3)	0,193	1 (3,6)
Trombopatías	0 (0,0)	1 (2,1)	0,526	0 (0,0)
Cardiopatías	2 (10,5)	1 (2,1)	0,132	0 (0,0)

\* prueba de chi cuadrado, HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, LES: Lupus eritematoso sistémico

En la tabla 4 se muestra que la hipertensión arterial, el asma bronquial y la obesidad fueron las enfermedades crónicas más frecuentes en las maternas; la HTA se encontró en el 25 % de las madres de niños con fisura palatina. La diabetes mellitus, aunque fue poco frecuente en las madres (6 %), se encontró con ligero predominio en los pacientes con fisura labiopalatina, al igual que la epilepsia.

Al cálculo de la prueba de chi cuadrado, la hipertensión arterial se asoció a mayor frecuencia en la aparición de fisura palatina. Mientras que el resto de los antecedentes maternos no tuvo asociación estadísticamente significativa con algún tipo particular de fisura.

**Tabla 5. Enfermedades maternas agudas y tipo de fisura**

Enfermedades agudas	Fisura Labial Frecuencia (%) N=19	Fisura palatina Frecuencia (%) N=48	Valor de p*	Fisura labiopalatina Frecuencia (%) N=28
Zika	0 (0,0)	2 (4,2)	0,366	0 (0,0)
EDA	0 (0,0)	1 (2,1)	0,526	1 (3,6)
Influenza	0 (0,0)	1 (2,1)	0,526	0 (0,0)
Sífilis	1 (5,2)	0 (0,0)	0,109	0 (0,0)
Moniliasis Vaginal	7 (36,8)	21 (43,8)	0,605	11 (39,3)
ITU	1 (5,2)	11 (23,0)	0,089	3 (10,7)

\* prueba de chi cuadrado, EDA: Enfermedad diarreica aguda, ITU: Infección del tracto urinario

La tabla 5 muestra que las enfermedades infecciosas más diagnosticadas fueron moniliasis vaginal (41 %) e infección del tracto urinario (16 %), ambas con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con diagnóstico de fisura palatina. El cálculo de la prueba de chi cuadrado demostró que no existieron asociaciones estadísticas entre las enfermedades agudas y la mayor frecuencia de algún tipo de fisura. Sin embargo, las madres con infecciones urinarias presentaron con más frecuencia hijos con fisura palatina, a pesar de que no se encontró asociación estadística ( $p=0,089$ ).

## DISCUSIÓN

En la presente investigación la fisura palatina aislada fue el diagnóstico anatómico más frecuente, estos resultados coinciden con los de un metaanálisis realizado por Salari N. y colaboradores, <sup>(7)</sup> donde se obtuvo la mayor prevalencia con el subtipo anatómico de fisura palatina entre los estudios revisados en cada 1000 nacidos vivos 0,33 (IC 95 %: 0,28-0,38). Otros estudios de forma similar reportan entre sus principales resultados que la fisura palatina fue la más predominante en su población estudiada. <sup>(8,9)</sup>

La literatura recoge que el sexo masculino es el que con mayor frecuencia se encuentra asociado a la aparición de fisura labiopalatina<sup>(10,11,12)</sup> Sin embargo, en la presente investigación el sexo femenino fue el predominante. Esto puede corresponderse al azar, o debido a la constitución genética de nuestra población, pues se trata de un defecto congénito donde influyen de modo decisivo factores genéticos.<sup>(4)</sup>

En lo que se refiere a los factores ambientales o teratógenos se ha descrito que el tabaquismo, el alcoholismo, el consumo de sustancias estupefacientes como las drogas, y el consumo de fármacos durante el embarazo inciden en la aparición de defectos congénitos como las hendiduras faciales.<sup>(13)</sup> Los resultados del presente estudio han arrojado que el tabaquismo y el consumo de alcohol en el primer trimestre del embarazo, fueron los hábitos tóxicos más frecuentes recogidos en las madres de los niños investigados. El consumo de alcohol durante el embarazo es una causa conocida de defectos congénitos, asociados con el síndrome de alcoholismo fetal, que además aumenta el riesgo de sufrir defectos congénitos craneofaciales.<sup>(14,15)</sup> Las cifras halladas en el presente estudio, de las madres que reportaron el consumo de bebidas alcohólicas durante el primer trimestre, concuerda con las de Prada y colaboradores.<sup>(15)</sup>

Munger y colaboradores<sup>(16)</sup> demostraron que cuando la madre consume alcohol aumenta el riesgo de FLP entre 1,5 y 4,7 veces en función de la dosis. DeRoo y colaboradores<sup>(17)</sup> examinaron la relación entre el consumo materno de alcohol y las hendiduras orales en 377 lactantes con fisura labial, con o sin paladar hendido, las mujeres que informaron consumo excesivo de alcohol (mayor o igual de cinco tragos por sesión) tenían más probabilidades de tener un bebé con fisura labial con o sin paladar hendido (razón de posibilidades = 2,2, intervalo de confianza del 95 %: 1,1, 4,2) y hendidura palatina solamente (razón de posibilidades = 2,6, intervalo de confianza del 95 %: 1,2,5,6). Estos hechos son coincidentes con la presente investigación donde este factor ambiental fue de los más frecuentes encontrados.

Por otra parte, se ha observado que existe una asociación entre el hábito de fumar y la incidencia de fisuras orales; Kummert y colaboradores<sup>(18)</sup> en un estudio con 4508 individuos encontraron un aumento de un 27 % en el riesgo de presentar fisuras orales en gestaciones de mujeres fumadoras activas, y un 14 % en fumadoras pasivas durante el primer trimestre de gestación.

El tabaquismo materno es un factor de riesgo establecido para las fisuras labiopalatinas. Un metaanálisis realizado por Little y colaboradores<sup>(19)</sup> en 24 estudios estimó que las madres que fumaban durante el embarazo tenían un riesgo 1,3 veces mayor de tener un bebé con labio fisurado con o sin paladar hendido, y un riesgo 1,2 veces mayor de paladar hendido solo. En otras investigaciones se hallaron que este factor ambiental prevalente entre niños con fisura labiopalatina,<sup>(20,21)</sup> resultados similares a los de esta investigación.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo materno de drogas en altas dosis durante el embarazo aumenta el riesgo de FLP. El uso materno de fármacos, como la aspirina y AINEs, como ibuprofeno entre otros; fármacos antiepilépticos; y medicamentos utilizados en el tratamiento del acné, la psoriasis, la artritis y el cáncer aumentan el riesgo de labio hendido y paladar al nacer.<sup>(22)</sup> Källén<sup>(23)</sup> encontró que en madres que utilizaron corticosteroides en el primer trimestre del embarazo se mostró una correlación significativa entre el uso regular de corticosteroides y la FPL. En la investigación que se expone, los medicamentos del tipo esteroides no tuvieron un uso frecuente en las madres durante el embarazo.

En el presente estudio se presentó con elevada frecuencia el uso de clotrimazol, durante el primer trimestre de la gestación, quizás por la frecuencia de diagnóstico de moniliasis vaginal, registrada en las maternas estudiadas. Liu D y colaboradores,<sup>(24)</sup> aunque no emplearon el mismo antifúngico en sí, hallaron que el uso de estos medicamentos durante el embarazo y la asociación con la aparición de defectos congénitos. En un metaanálisis se halló que la administración de fluconazol o itraconazol durante el embarazo se asoció con un posible aumento del riesgo de anomalías congénitas específicas. La gran mayoría de los datos del estudio se recopilaron para la exposición durante el primer trimestre del embarazo, que es la ventana de tiempo más relevante con respecto a las exposiciones potencialmente teratogénicas.<sup>(25)</sup>

Entre las enfermedades crónicas, fueron hipertensión arterial, asma bronquial y obesidad las que se distribuyeron con mayor frecuencia en los casos. Al respecto Blanco y colaboradores<sup>(15)</sup> reportaron que la obesidad materna aumentaba el riesgo de presentar hendiduras orofaciales (OR: 1,18), aunque los mecanismos teratogénicos no están dilucidados. Al igual que el estudio de Plasencia- Dueñas donde hubo un predominio de la obesidad como antecedente materno.<sup>(26)</sup>

En un estudio de Lira,<sup>(27)</sup> se observó que la hipertensión arterial crónica, la diabetes mellitus y las cardiopatías, son los antecedentes patológicos más peligrosos en las embarazadas, sobre todo en las de edades avanzadas. Comparadas con mujeres normales, las hipertensas tienen un riesgo mayor de complicaciones maternas y fetales. Esto se produce por la vasoconstricción mantenida con el consiguiente incremento del tono vascular, cuya evidencia clínica es la hipertensión arterial diastólica, característica de la afección inducida por el embarazo. Esta vasoconstricción mantenida incrementa la isquemia, más intensa mientras más profundiza el árbol arterial, provocando el daño tisular que aparece en los órganos de choque.

Las infecciones maternas más frecuentes fue la moniliasis vaginal, no se encontró en la revisión de la literatura evidencias de esta infección como incidente en la aparición de las fisuras.

Es importante señalar que entre los principios rectores de la teratología se encuentran la susceptibilidad -tanto materna como fetal- al agente, el momento del embarazo en que estuvo expuesto; la dosis, el tiempo y la interacción con otros agentes ambientales.<sup>(28)</sup>

Entre las limitaciones que tiene esta investigación está el hecho de que, al ser un estudio retrospectivo, existió la posibilidad del sesgo de recuerdo o de memoria de información sobre exposición a circunstancias acaecidas en etapa previa a la investigación; pues se incluyeron datos a través de la entrevista de los padres de los pacientes. Si bien es cierto que se trata de un pasado reciente, y que todos los entrevistados mostraron elementos suficientes que demostraban un adecuado desempeño intelectual.

## CONCLUSIONES

El alcoholismo y tabaquismo se presentaron con mayor frecuencia dentro de los hábitos tóxicos maternos.

Dentro de las enfermedades crónicas, hubo un predominio de la hipertensión arterial y la obesidad, las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la moniliasis vaginal e infecciones del tracto urinario y hubo una elevada frecuencia en el consumo de clotrimazol, anticonceptivos orales y metronidazol

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shaw DW. Global strategies to reduce the health care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J* [Internet]. 2004 [citado el 10 de diciembre de 2022]; 41(3):238-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1597/03-214.1>

2. Leiva N, Stange C, Ayala F, Fuentes V. Clasificación anatómica: una propuesta para categorizar las fisuras labiopalatinas. *Odontol Sanmarquina* [Internet]. 12 de septiembre de 2019 [citado 13 de enero de 2024]; 22(3):245-9. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/16717>

3. Martí Cabrera E, Redondo Sedano J, Mathabathe L, Gómez Sánchez A, Delgado Muñoz MD. Fisuras orofaciales: Fisura labial y/o palatina. *FMC - Form Médica Contin Aten Primaria* [Internet]. 2021 [citado el 13 de enero de 2024]; 28(10):567-72. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/356743803\\_Fisuras\\_orofaciales\\_Fisura\\_labial\\_yo\\_palatina/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/356743803_Fisuras_orofaciales_Fisura_labial_yo_palatina/citation/download). <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2020.12.003>

4. Borrero Zamudio DC, Gutiérrez Ricaurte SP, Izaguirre Downing DM, Otero Mendoza LM. Caracterización fenotípica de la morfología facial en un grupo de población africana con fisura labio-palatina no sindrómica. *Univ Odontol* [Internet]. 2010 [citado el 13 de enero de 2024];29(62):11-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231216375002>

5. Pérez-González A, Lavielle-Sotomayor P, Clark P, Tusie-Luna MT, Palafox D. Factores de riesgo en pacientes con fisura de labio y paladar en México. Estudio en 209 pacientes. *Cir. plást. iberolatinoam.* [Internet]. 2021 Dic [citado 2024 Ene 13] ; 47( 4 ): 389-394. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922021000400389&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922021000400389&lng=es). Epub 28-Mar-2022. <https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922021000400009>.

6. Ortega J, Vázquez N. Problemas de Salud Mental en Niños con Fisura Labiopalatina. *Rev. iberoam. psicol.* [Internet]. 26 de abril de 2020 [citado 13 de enero de 2024];13(1):127-39. Disponible en: <https://reviberopsicologia.iberu.edu.co/article/view/rip.13112>

7. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokae S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet] 2022 [citado 2023 Dic 9];123(2):110-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033944/> <http://dx.doi.org/10.1016/j.jormas.2021.05.008>

8. Aslan BI, Gülşen A, Tirank ŞB, Findikçioğlu K, Uzuner FD, Tutar H, y colaboradores. Family functions and life quality of parents of children with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2019[citado 2023 Dic 9] ;29(6):1614-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771834/><http://dx.doi.org/10.1097/SCS.0000000000004611>

9. Galeh SD, Nouri-Vaskeh M, Alipour M, Fakhim SA. Clinical and demographical characteristics of cleft lip and/or palate in the northwest of Iran: An analysis of 1500 patients. *Cleft Palate Craniofac J* [Internet]. 2021[citado 2024 Dic 9] ;58(10):1281-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380223/> <http://dx.doi.org/10.1177/1055665620980633>

10. Cazar Almache ME, Campos Ramírez L, Pineda Álvarez D, Guillén Guerrero P. Panorama epidemiológico de la fisura labiopalatina en Quito, Guayaquil y Cuenca. Ecuador, 2010-2018. *Acta Odontol Colomb* [Internet]. 2020 [citado 10 de diciembre de 2023]; 10(1): 37-46, 2020. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/e/biblio-1123491> <http://dx.doi.org/10.15446/aoc.v10n1.82122>

11. Vyas T, Gupta P, Kumar S, Gupta R, Gupta T, Singh H. Cleft of lip and palate: A review. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2020 (citado 2023 Dic 9);9(6):2621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491837/> [http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_472\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_472_20)

12. Cisneros Domínguez G, Castellanos Ortiz B, Romero García LI, Cisneros Domínguez CM. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con malformaciones labiopalatinas. *Medisan* [Internet]. 2013 [citado el 29 de enero de 2023];17(7):1039-46. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013000700002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000700002)

13. Paucar Muñoz N, Ortega López M, Téliz Meneses M, Ramos Montiel R. Etiología, diagnóstico y tratamiento del labio, paladar y labio/paladar fisurado en neonatos y lactantes. Revisión de literatura. *Revista Científica Especialidades Odontológicas UG* [Internet]. 2023(citado 2022 Dic 9);6(1):37-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.53591/eoug.v6i1.1626>

14. Prada Flórez AM, Eljach Sánchez GM, Caballero Barbosa V, Torres Murillo EA. Factores ambientales asociados con labio o paladar hendido no sindrómico en una población del magdalena medio colombiano. *Ustasalud* [Internet]. 2014 (citado 2022 Dic 9);13(1):18. Disponible en: [http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/USTASALUD\\_ODONTOLOGIA/article/view/1395/1125](http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/USTASALUD_ODONTOLOGIA/article/view/1395/1125) <http://dx.doi.org/10.15332/us.v13i1.1395>

15. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 [citado 9 de enero de 2023];53(8):699-704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.05.017>

16. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* [Internet]. 1996 [citado 9 de enero de 2023];54(1):27-33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199607\)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199607)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0)

17. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 [citado 9 de enero de 2023];168(6):638-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn186>

18. Kummert CM, Moreno LM, Wilcox AJ, Romitti PA, DeRoo LA, Munger RG, y colaboradores. Passive smoke exposure as a risk factor for oral clefts-A large international population-based study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 9 de enero de 2023];183(9):834-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kww279>

19. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 [citado el 29 de enero de 2023];82(3):213-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15112010/>

20. Pusapaz Pusapaz DE, Arturo Terranova MC, Arturo Terranova D. Genética de las fisuras labiopalatinas: una visión general de los factores de riesgo genéticos y ambientales. *Rev Med* [Internet]. 2022 (citado 2021 Dic 9);29(2):93-106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18359/rmed.5706>

21. Fell M, Dack K, Chummun S, Sandy J, Wren Y, Lewis S. Maternal cigarette smoking and cleft lip and palate: A systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* [Internet]. 2022 (citado 2021 Dic 9);59(9):1185-200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/10556656211040015>

22. Palmieri A, Avantaggiato A, Marzia Arlotti GB, Luca S, Marcella M, y colaboradores. Drugs and nonsyndromic orofacial cleft: an update. *Braz J Oral Sci (internet)* 2008 [citado 9 de enero de 2023]; 7: 1470-1475. Disponible en: <https://doi.org/10.20396/bjos.v7i24.8642941>

23. Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* [Internet]. 2003 (citado 2022 Dic 9);40(6):624-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1597/02-077>

24. A Oner D, Tastan H. Cleft lip and palate: Epidemiology and etiology. Otorhinolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2020 (citado 2022 Dic 9);5(4). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/0987/cb8c98337b72cb797d86d8a925a4648f83e0.pdf>

25. Liu D, Zhang C, Wu L, Zhang L, Zhang L. Fetal outcomes after maternal exposure to oral antifungal agents during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2020 (citado 2022 Dic 9);148(1):6-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12993>

26. Plasencia-Dueñas EA, Díaz-Vélez C, Dueñas-Roque MM. Factores asociados a la presencia de fisura labiopalatina en recién nacidos en un hospital peruano de tercer nivel de atención. Un estudio de casos y controles. Acta médica peru [Internet]. 2020 [citado 9 de enero de 2023];37(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v37n3/1728-5917-amp-37-03-304.pdf>

27. Lira Plasencia J, Delgado Gutiérrez G, Aguayo González P, Coria Soto I, Zambrana Catañeda M, Ibarguengoitia Ochoa F, y colaboradores. Edad materna avanzada y embarazo: ¿Que tanto es tanto? Ginecol obstet Méx [Internet]. 1997 [citado el 29 de enero de 2023];373-8. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-210707>

28. Motta IM. Promoción de salud. la importancia de conocer los factores teratogénicos que afectan el SN. Revista Digital-Vol 3 N 2 Julio 2019 ISSN N° 2469-0066.33. [citado 2021 Ago 12]. Disponible en: [https://www.kennedy.edu.ar/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_07\\_Revista-Prospectiva\\_carta.pdf#page=33](https://www.kennedy.edu.ar/wp-content/uploads/2019/10/2019_07_Revista-Prospectiva_carta.pdf#page=33)

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.

*Curación de datos:* Julio Valcarcel Llerandi, María del Carmen Fernández González.

*Análisis formal:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.

*Adquisición de fondos:* Esta investigación no recibió ningún financiamiento externo.

*Investigación:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta, María del Carmen Fernández González.

*Metodología:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.

*Administración del proyecto:* Julio Valcarcel Llerandi.

*Recursos:* Julio Valcarcel Llerandi.

*Software:* Julio Valcarcel Llerandi.

*Supervisión:* Amparo Pérez Borrego.

*Validación:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.

*Visualización:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.

*Redacción del borrador original:* Julio Valcarcel Llerandi.

*Redacción revisión y edición:* Julio Valcarcel Llerandi, Amparo Pérez Borrego, Estela Morales Peralta.