

ORIGINAL

Genetic factors associated with cleft lip and palate in children at the “William Soler” hospital, 2021 to 2022

Factores genéticos asociados a la fisura labiopalatina en niños del hospital “William Soler”, 2021 a 2022

Julio Valcarcel Llerandi¹  , Estela Morales Peralta²  , María del Carmen Fernández González³  , Amparo Pérez Borrego⁴  

¹ Hospital Pediátrico Universitario William Soler. La Habana. Cuba.

² Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

³ Instituto Cubano de oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana. Cuba.

⁴ 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. Genetic factors associated with cleft lip and palate in children at the “William Soler” hospital, 2021 to 2022. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2025; 4:1784. <https://doi.org/10.56294/sctconf20251784>

Enviado: 26-10-2024

Revisado: 02-01-2025

Aceptado: 10-04-2025

Publicado: 11-04-2025

Editor: Prof. Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Julio Valcarcel Llerandi 

ABSTRACT

Introduction: cleft lip and palate are common congenital anomalies and the etiopathogenesis is not well understood, being fundamentally associated with polygenic or multifactorial inheritance. In nonsyndromic oral clefts, the genetic condition represents around 25 % of cases.

Objective: to identify the genetic factors associated with cleft lip and palate.

Method: descriptive, cross-sectional and retrospective study of 104 patients treated for congenital cleft lip and palate in the Maxillofacial Surgery department of the William Soler Ledea Pediatric Hospital from January 2021 to December 2022. The variables studied were: sex, form of presentation of the cleft, isolated congenital defects, previous siblings, intergenetic period, history of family members with congenital malformations, consanguinity of the parents and abortions.

Results: the patients presented with an equal distribution by sex ($p=0,890$), isolated clefts (90,4 %) occurred regardless of sex. The presence of previous siblings (59,6 %) was significantly associated ($p=0,0084$), as were a history of family congenital malformations (36,5 %) of second degree consanguinity (50 %), and previous abortions (50 %).

Conclusions: The children studied with cleft lip and palate follow a homogeneous distribution by sex and only a small number presented multiple congenital defects. Slightly more than a third were associated with multiparous mothers, with a high frequency of previous abortions, and evidence of a history of familial congenital malformations, mainly of second degree consanguinity through the maternal line.

Keywords: Labiopalatine Cleft; Congenital defect; Inheritance.

RESUMEN

Introducción. las fisuras labiopalatinas son anomalías congénitas comunes y la etiopatogenia no está bien esclarecida, se asocia fundamentalmente con la herencia poligénica o multifactorial. En las fisuras orales no sindrómicas, la condición genética representa cerca del 25 % de los casos.

Objetivo: identificar los factores genéticos asociados a la fisura labiopalatina.

Método: estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en 104 pacientes atendidos con fisura labiopalatina

congénita en la consulta de Cirugía Máxilofacial del Hospital Pediátrico William Soler Ledea en el periodo de enero 2021 hasta diciembre 2022. Las variables estudiadas fueron: sexo, forma de presentación de la fisura, defectos congénitos aislados, hermanos anteriores, periodo intergenésico, antecedentes de familiares con malformaciones congénitas, consanguinidad de los padres y abortos.

Resultados: los pacientes se presentaron con igual distribución por sexo ($p=0,890$), las fisuras aisladas (90,4 %) ocurrieron independientemente del sexo. La presencia de hermanos anteriores (59,6 %) significativamente ($p=0,0084$), y antecedentes de malformaciones congénitas familiares (36,5 %) de segundo grado de consanguinidad (50 %), y abortos anteriores (50 %).

Conclusiones: los niños estudiados con fisura labiopalatina siguen una distribución homogénea por sexo y solo una pequeña cantidad presento defectos congénitos múltiples. Algo más de un tercio se asociaron a madres multiparas, con alta frecuencia de abortos anteriores, y evidencias de antecedentes de malformaciones congénitas familiares, principalmente de segundo grado de consanguinidad por vía materna.

Palabras clave: Fisura Labiopalatina; Defecto Congénito; Herencia.

INTRODUCCIÓN

La fisura labiopalatina (FLP) es el defecto congénito craneofacial más frecuente. Se reporta una incidencia mundial de aproximadamente 1 en 700 nacidos vivos.

La etiopatogenia de la fisura labiopalatina se asocia fundamentalmente con la herencia poligénica o multifactorial, ya que se asocia al resultado de interacciones complejas entre un número variable de genes “menores” que actúan por acción aditiva (poligénica) generalmente de acción y número difícilmente identificables, denominados en términos generales como predisposición genética con factores ambientales usualmente desconocidos. Este modo particular de herencia se ha denominado multifactorial y no sigue los patrones básicos de las leyes mendelianas.^(1,2)

En las fisuras orales no sindrómicas, la condición genética representa cerca del 25 % de los casos.^(3,4)

Los estudios de asociación genómica han detectado hasta 46 genes o loci asociados, siendo el gen IRF6 uno de los que presentarían mayor asociación en diferentes poblaciones.⁽⁵⁾

Anteriormente se han realizado en Cuba algunos estudios que muestran la epidemiología y caracterización clínica de las FLP; sin embargo, son escasas y no actuales las investigaciones que relacionan el rol de la genética en la aparición de este defecto congénito, lo que motivo e realizar este estudio con el objetivo de identificar a los factores genéticos asociados a la fisura labiopalatina en niños del hospital “William Soler”, en el periodo 2021-2022.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. La población quedó constituida por 104 pacientes atendidos con fisura labiopalatina congénita en la consulta de Cirugía Máxilofacial del Hospital Pediátrico William Soler Ledea 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, forma de presentación de la fisura (aislada y defectos congénitos múltiples), defectos congénitos aislados, hermanos anteriores, periodo intergenésico, antecedentes de familiares con malformaciones congénitas: primer grado (padres y hermanos), segundo grado (tíos, abuelos) y tercer grado (bisabuelos, primos), consanguinidad de los padres y abortos. 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

La fisura labiopalatina aislada se presentó en 90,4 % de los pacientes que contrastó con 9,6 % fisurados con defectos congénitos múltiples; sin evidencia de relación de dependencia entre las formas de presentación de las FLP y el sexo ($p=0,788$). La relación del sexo femenino y masculino de la fisura aislada y múltiple fue 1:1.

Tabla 1. Fisura labiopalatina según sexo y forma de presentación de la fisura.							
Forma de presentación de la fisura	Sexo femenino		Sexo masculino		Total		Relación de dependencia*
	n	%	n	%	n	%	
Aislada	48	46,2	46	44,2	94	90,4	$\chi^2=0,072$
Defectos congénitos múltiples	5	4,8	5	4,8	10	9,6	$p=0,788$
Nota: n=104. * χ^2 : Ji cuadrado de independencia corregida (corrección de Yates).							

Tabla 2. Fisura labiopalatina según defectos congénitos aislados		
Defectos congénitos aislados	n	%
Malformaciones cardiovasculares	18	40,0
Malformaciones del sistema osteomioarticular	9	20,0
Malformaciones oftálmicas	5	11,1
Malformaciones auriculares	4	8,9
Otras malformaciones	9	20,0
Total	45	43,3

La tabla 2 refleja que 43,3 % de los pacientes presentaron defectos congénitos aislados a la fisura labiopalatina, donde los cardiovasculares fueron los más frecuentes en 40 % y el resto ≤ 20 %.

Tabla 3. Pacientes con fisura labiopalatina según hermanos anteriores y espacio intergenésico						
Hermanos anteriores	n	%	Espacio intergenésico (años)			
			Media	DE	Mínimo	Máximo
No	41	39,4*	-	-	-	-
Si	63	60,6*	5,3	7,2	0	27
Uno	40	63,5	7,1	5,4	0	19
Dos	16	25,4	6,5	4,8	1	19
Tres	4	6,3	8,4	5,8	2	17
Cuatro	2	3,2	14,5	0,7	14	15
Cinco	1	1,6	8,0	-	-	-
Nota: n=104. *Comparación de proporciones (Z): $p=0,0084$. DE: desviación estándar						

La tabla 3 refleja que 60,6 % de los pacientes tenían hermanos anteriores. Es significativo que del total de madres con embarazos anteriores, el 36,5 % fueron multiparas, que difiere de manera significativa de la proporción de pacientes sin hermanos anteriores (39,4 %), dado $p=0,0084$; con media intergenésica 5,3 años (variable en 7,2 años), un mínimo menos de un año y máximo 19 años.

Tabla 4. Pacientes con fisura labiopalatina según familiares con malformaciones congénitas y grado de consanguinidad		
Familiares con malformaciones congénitas	n	%
Sin antecedentes	66	63,4
Con antecedentes (grado de consanguinidad)	38	36,5
Primer grado	11	28,9
Segundo grado	19	50,0
Tercer grado	8	21,1

En la tabla 4 se observa que 36,5 % de los pacientes con FLP tenían familiares con malformaciones congénitas, relacionados mayormente con los familiares de segundo grado de consanguinidad (50 %).

Las malformaciones congénitas de abuelo materno alcanzaron cifras superiores al paterno; mientras que en los tíos fue viceversa y, en general, el aporte materno y paterno en los diferentes grados de consanguinidad estuvo emparejado.

Vale resaltar que hubo dos hermanos anteriores con malformaciones congénitas, de los cuales uno fue gemelar.

Tabla 5. Pacientes con fisura labiopalatina según consanguinidad parental de los progenitores y abortos anteriores		
Progenitores	Estadísticos	
No consanguinidad parental	104	100,0 %
Abortos anteriores	52	50,0 %
Uno	26	50,0 %
Dos	10	19,2 %
Tres y más	16	30,8 %

En la tabla 5 se visualiza que no se encontraron padres con consanguinidad y en 50 % las madres se habían realizado abortos anteriores. La mitad de ellas se realizaron dos o más abortos antes del nacimiento del niño con FLP.

En el análisis específico de los niños con fisura labiopalatina con defectos congénitos múltiples (n=10), que, en la mitad de ellos, las madres se realizaron abortos anteriores y 1/4 tenían hermanos anteriores, la mitad tenían familiares con malformaciones congénitas tanto de primer grado como de segundo por la parte materna. Las 3/4 partes de estos niños presentaron otras anomalías congénitas.

DISCUSIÓN

En esta investigación, la distribución por sexo de los niños con FLP fue homogénea con una relación masculino: femenino de 1:1. Sin embargo, en la bibliografía se enuncia que la relación de hombres y mujeres fisurados es hasta 7:3.⁽⁶⁾ En un estudio realizado en el Hospital Pediátrico Universitario “Hermanos Cordové” de Manzanillo, Granma, en 142 niños con fisuras bucales entre 1986 y 2013, se da a conocer un amplio predominio del sexo masculino (n= 103, 72,5 %) sobre el femenino.⁽⁷⁾

Conforme se documenta en la literatura, el sexo masculino se afecta más por la fisura labiopalatina que el femenino.^(7,8) Godoy y colaboradores,⁽⁹⁾ hace la salvedad de la incidencia según tipo y forma de presentación de la fisura. La incidencia de la fisura labial es mayor en los varones y la palatina en las mujeres; del labio fisurado aislado es 21 %, de fisura palatina aislada es 33 % y de ambas fisuras simultáneas alcanza 46 %. La fisura palatina aislada es más frecuente en el sexo femenino.⁽¹⁰⁾

Aunque la FLP aislada predominó sobre la fisura asociada a defectos congénitos múltiples, se profundizó en los detalles genéticos de esta última. Estos niños se caracterizaron por: madres con abortos anteriores (en número de dos y cuatro), familiares con malformaciones congénitas (primer y segundo grados), niños con otras malformaciones congénitas (cardiovascular, osteomioarticular, oftálmicas, auriculares y demás) y hermanos anteriores (uno de ellos gemelo).

En el reducido grupo de niños con defectos congénitos múltiples, se detectaron los siguientes síndromes: DiGeorge, Larsen, EEC, incontinencia pigmentaria, Hay-Wells y la secuencia Pierre Robin.

Se reporta que en el 29 % de los casos de fisuras existen anomalías o síndromes asociados. Hasta 400 síndromes incluyen la fisura como un componente del defecto congénito. Los más frecuentes son anomalías cromosómicas (síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau, entre otros), genética no mendeliana (secuencia Pierre Robin, síndrome de Golderhar), alteraciones mendelianas.⁽¹¹⁾

Aproximadamente 1 de cada 4 000 niños nacen con deleciones 22q11,2 (síndrome de microdeleción humano más frecuente), donde la mayoría de ellos son identificados como DiGeorge o síndrome velocardiofacial, el que se identificó en la casuística del estudio. Este síndrome se reconoce clínicamente por paladar hendido, desarrollo anormal de timo, paratiroides y defectos conotruncuales. Alrededor de 75 % de los pacientes con esta afección tienen anomalías cardíacas, siendo el defecto más común, el arco aórtico interrumpido.⁽¹²⁾

Según un estudio realizado en el Hospital Clínico San Borja Arriarán el año 2015, se observa que 10 % de los casos corresponde con fisuras labiopalatinas asociadas con defectos congénitos múltiples.⁽⁷⁾ En un estudio de pacientes con síndrome EEC, encontraron una prevalencia de fisura labiopalatina en 14 %.⁽¹³⁾

Al analizar los defectos congénitos aislados; se detectaron con mayor frecuencia las cardiopatías congénitas como: la comunicación interauricular, comunicación interventricular, insuficiencia tricúspide y mitral, persistencia del conducto arterioso e incluso algunas de ellas combinadas.

Según reportes, la FLP está asociada con otras malformaciones congénitas.⁽¹⁴⁾ La asociación se evidencia en un estudio retrospectivo del historial clínico de 1381 individuos, con una prevalencia significativamente de cardiopatías congénitas en la fisura palatina y labial.⁽¹³⁾

Estudio similar reporta que la mayoría de los pacientes no presentaron defectos congénitos aislados (70,5 %), y en presencia de ellas, la más frecuente fueron las cardiovasculares (persistencia del conducto arterioso).⁽¹⁵⁾

Además de las malformaciones congénitas cardiovasculares encontradas, se identificaron anomalías del sistema osteomioarticular, oftálmica, auricular y otras como: genitourinarias, del sistema nervioso central, alteraciones dentarias, apéndice preauricular, pelo y uña.

En la etiología de las FLP los factores hereditarios juegan un papel más importante en la fisura labiopalatina

y los factores ambientales en la fisura palatina. La herencia es considerada el factor más importante en las fisuras labiales y labiopalatinas, probablemente en 40,5 % y para la fisura palatina en 20,2 % de los casos.⁽¹⁶⁾

La dotación genética es un determinante de la salud humana. La misma proporciona una predisposición hereditaria a un amplio rango de respuestas individuales que afectan la situación de salud y parece predisponer a ciertos individuos a enfermedades o problemas de salud particulares como las malformaciones congénitas, que son la expresión de defectos estructurales del desarrollo embrionario que afectan aproximadamente entre 3 % y 5 % de los nacidos vivos, pudiendo detectarse en forma prenatal, al nacer o posteriormente.^(3,4)

En la presente investigación, se identificó la existencia de hermanos anteriores (un gemelo con defecto congénito) de manera significativa, desde uno hasta cinco hermanos, con un espacio intergenésico desde menos de un año hasta 19 años. Ninguno de los progenitores tenía consanguinidad; pero el número de abortos previos fue llamativo, desde uno hasta un máximo de once abortos.

Se reporta que la prevalencia del labio y paladar fisurados se relacionan con el número de gestaciones de la madre, siendo más prevalente cuando la madre es múltipara. En cuanto al periodo intergenésico corto (menor de un año), hacen alusión, Varandas y colaboradores, quienes estudiaron a niños latinoamericanos, y menciona que el periodo intergenésico corto es un factor predisponente para el desarrollo del defecto.⁽¹⁷⁾

Además, se identificó en la casuística del estudio, el 35,6 % de los pacientes tenían familiares con malformaciones congénitas, identificadas -principalmente en familiares de segundo grado (sobre todo, abuelos paternos y tíos maternos).

La historia familiar positiva de malformaciones congénitas, se asocia con un aumento del riesgo de aparición de FLP en los hijos, siendo dos veces más alto cuando hay antecedentes de malformaciones familiares que cuando no los hay.⁽¹⁵⁾

El alto grado de agregación familiar ha permitido postular la existencia de un gen mayor, relacionado con la susceptibilidad a presentar fisura labial y fisura palatina, en donde el riesgo de recurrencia familiar aumenta según: el grado de parentesco, la severidad del defecto o por el número de los individuos de la familia afectados. Es 10,3 veces más probable presentar fisura si se encuentra afectado un familiar de primer grado; 3,2 veces si es de segundo grado; y 2,6 veces si es de tercer grado, ello explica la agregación familiar de las fisuras.⁽¹⁸⁾

En una pesquisa de 1521 familiares, concluyen que las mutaciones raras no están asociadas a las fisuras bucales y las variaciones causales sólo están presentes de 0,24 % a 0,44 % de las familias aparentemente no sindrómicas.⁽¹³⁾

La consanguinidad parental está relacionada un estudio longitudinal de 10 años (1999 a 2009) realizado en Arabia Saudita, en pacientes con fisuras labio palatinas y fisuras palatinas aisladas que presentaron consanguinidad parental de 56,8 %.⁽¹⁸⁾

Concluyen Araya Vallespir y colaboradores⁽¹⁹⁾ que las fisuras orales no sindrómicas pueden ser originadas por alteraciones y modificaciones en distintos genes.

Los factores hereditarios juegan un papel preponderante en la aparición de la fisura labial con y sin paladar asociado; mientras que los factores ambientales lo son en la fisura palatina aislada. Esta evidencia se apoya en la hipótesis de que el paladar en desarrollo es particularmente más sensible a los agentes exógenos; en cambio, los datos epidemiológicos sugieren una historia familiar positiva para la fisura labiopalatina. La causa de la misma aun es un enigma.^(9,16,20,21,22,23)

CONCLUSIONES

Los niños estudiados con fisura labiopalatinas siguen una distribución homogénea por sexo y solo una pequeña cantidad presento defectos congénitos múltiples.

Algo más de un tercio se asociaron a madres múltiparas, con alta frecuencia de abortos anteriores, y evidencias de antecedentes de malformaciones congénitas familiares, principalmente de segundo grado de consanguinidad por vía materna.

REFERENCIAS

1. Bedón Rodríguez M, Villota González LG. Labio y paladar hendido: tendencias actuales en el manejo exitoso Archivos de Medicina [Internet] 2012 [citado 20 jun 2023]; 12(1): 07-119. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273824148010>

2. Sepúlveda Troncoso G., Palomino Zúñiga H., Cortés Araya J.. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]. 2008 Feb [citado 2024 Nov 17]; 30(1): 17-25. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582008000100002&lng=es.

3. García Rojas E, Arévalo Campos JF, Aguilar Mariscal H. Panorama epidemiológico de labio y paladar

hendido en México. Cirugía Plástica [Internet] 2017[citado 20 jun 2023]; 27 (1): 10-15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cplast/cp-2017/cp171c.pdf>

4. Plasencia-Dueña E, Díaz-Vélez C, Dueñas Roque M. 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 méd. Peru [Internet]. 2020 Jul [citado 2021 Jun 09]; 37 (3): 304-311. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/SciELO.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000300304&lng=es

5. Huang L, Jia Z, Shi Y, Qin D, Shi J, Wang J, et al. Genetic factors define CPO and CLO subtypes of nonsyndromic orofacial cleft. PLoS Genet. 2019;15(10):e1008357. doi: <http://10.1371/journal.pgen.1008357>

6. Levi Alfonso J. Malformaciones Congénitas Bucofacial. En: Levi Alfonso J. Cirugía Maxilofacial Pediátrica. La Habana: ECIMED; 2007 p.16-32. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2007/01/01/833/>

7. Zamora Linares CE. Algunos factores relacionados con la herencia en niños con fisuras labiopalatinas. Revista Cubana de Pediatría. [Internet] 2014[citado 22 ene 2022];86(4):454-46. Disponible en: http://sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400006

8. Gallego R, Rodríguez G, Pantilie B, Lobera F, Gavín M, Moral I. Fisura labiopalatina, revisión de nuestra experiencia en su corrección quirúrgica. Bol Pediatr Arag Rioj Sor [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2020]; 49: 79-83. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7236202.pdf>

9. Godoy E, Godoy A, Godoy F, Monasterio L, Suazo G. Manejo del paciente con fisura labio-palatina en Arica. Experiencia de 15 años. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet] 2010[citado 20 jun 2023]; 70: 133-138. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162010000200008

10. Bedón Rodríguez M, Villota González LG. Labio y paladar hendido: tendencias actuales en el manejo exitoso Archivos de Medicina [Internet] 2012 [citado 20 jun 2023]; 12(1): 07-119. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273824148010>

11. Vásquez ML. Tratamiento ortodóntico de un paciente con fisura labio alveolo palatina bilateral con injerto secundario tardío. Reporte clínico [Tesis de pregrado en Internet]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Odontología [Internet] 2016 [citado 30 de enero de 2020]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/13720>

12. Cordero E, Martínez G, Espinoza I, Pantoja R. Estudio retrospectivo de fisuras labio-máximo-palatina en Chile, 12 años de seguimiento. Int. J. Odontostomat. [Internet] 2021[citado 20 jun 2023];15(1):88-93. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v15n1/0718-381X-ijodontos-15-01-88.pdf>

13. Prieto Gómez R, Carreño A, Contreras A, Garay M, Labarca I, Medina R, et al. Fisura labio palatina. Revisión de la literatura. Int. J. Morphol [Internet] 2022 [citado 20 jun 2023]; 40(6):1460-1465. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v40n60717-9502-ijmorphol-40-06-1460.pdf>

14. Giménez Campos MI, Ruiz Peña AC, Arrieta Bretón S, Vilas Saura S, Fernández García C, García Fernández JF. Fisura labiopalatina fetal: serie de casos. Zubía [Internet] 2022 [citado 20 jun 2023]; 40:33-44. Disponible en: <http://Dialnet-FisuraLabiopalatinaFegtal-8746428-1.pdf>

15. Mejía Ayala AC, Suárez Vergara DE. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos ArchInv Mat Inf [Internet] 2012[citado 20 jun 2023];IV(2):55-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/maternoinfantil>

16. Siré Gómez A, Albornoz López del Castillo C, Crespo Guerra MC, Vergara Predia L. Consideraciones etiológicas sobre la fisura labiopalatina Revista Logroño [Internet] 2022, [citado 20 jun 2023]; 40:33-44. ISSN 0213-4306. Disponible en: <file:///C:/Users/luismc/Downloads/Dialnet-FisuraLabiopalatinaFegtal-8746428-2.pdf>

17. Mejía Ayala AC, Suárez Vergara DE. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos ArchInv Mat Inf [Internet] 2012[citado 20 jun 2023];IV(2):55-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/maternoinfantil>

18. Martínez Urbina GK. Perfil epidemiológico de los pacientes con fisuras labio-máxilo-palatina no sindrómicas atendidos en el Hospital Clínico San Borja Arriarán durante el periodo 2005-2015. [Tesis de pregrado en Internet]. Chile: Facultad De Odontología. 2017. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/146567>
19. Araya Vallespir C. Encalada Zamorano P. Vargas Ulloa J. Etiología genética de la formación de las fisuras labio/palatinas, estado del arte: reporte de casos y revisión de la literatura [Tesis de grado en Internet]. Chile: Universidad de Concepción. Facultad de Odontología 2014. Disponible en: http://repositorio.udec.cl/bitstream/11594/1634/1/ETIOLOGÍA_GENÉTICA_DE_LA_FORMACIÓN_DE_LAS_FISURAS_LABIO_ALVEOLO_PALATINAS_Image.Marked.pdf
20. Prieto-Gómez R, Carreño A, Contreras A, Garay M, Labarca I, Medina R, et al. Fisura Labio Palatina. Revisión de la Literatura. Int. J. Morphol [Internet] 2022 [citado 20 jun 2023];40(6). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022022000601460
21. Giménez Campos MI, Ruiz Peña AC, Arrieta Bretón S, Vilas Saura S, Fernández García C, García Fernández JF. Fisura labiopalatina fetal: serie de casos. Zubía [Internet] 2022 [citado 20 jun 2023]; 40:33-44. Disponible en: <http://Dialnet-FisuraLabiopalatinaFegtal-8746428-1.pdf>
22. Gamarra Esteban P. Protocolo del paciente con fisura labio-palatina congénita. [Tesis de Grado en Internet] Valladolid: Facultad de Medicina. Hospital Universitario Río Hortega. 2021. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/47463/TFG-M2115.pdf;jsessionid=7EB65D3FF48AAFF72045C9DCE1E416A0?sequence=1>
23. Campos FM, Díaz MJ, Gil FG, Mendoza M, González MA. Evaluación de guías de manejo para pacientes con labio y/o paladar hendido. Rev Cub Est [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2020]; 56 (3): 1-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072019000300013

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

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.

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.

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.