

**ESTRATEGIAS DE INVESTIGACION REPORTADAS EN LA LITERATURA PARA  
IDENTIFICAR EL RIESGO A DESARROLLAR LABIO Y PALADAR HENDIDO**

**Adriana Marcela García Medina**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
PROGRAMA DE ODONTOLOGIA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
BOGOTA DC.- MAYO 2019**

## HOJA DE IDENTIFICACIÓN

<b>Universidad</b>	El Bosque
<b>Facultad</b>	Odontología
<b>Programa</b>	Odontología
<b>Título:</b>	Estrategias de investigación reportadas en la literatura para identificar el riesgo a desarrollar labio y paladar hendido.
<b>Grupo de investigación</b>	Unidad de Manejo Integral de Malformaciones Craneofaciales-UMIMC
<b>Línea de investigación:</b>	Labio y-o paladar hendido
<b>Tipo de investigación:</b>	Pregrado/ UMIMC
<b>Estudiantes:</b>	Adriana Marcela García Medina
<b>Director:</b>	Dra. María Clara González
<b>Codirector/Asesor metodológico:</b>	Dra. Ingrid Isabel Mora Díaz
<b>Asesor estadístico:</b>	Dr. David Augusto Díaz Báez

## **DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

<b>HERNANDO MATIZ CAMACHO</b>	Presidente del Claustro
<b>JUAN CARLOS LOPEZ TRUJILLO</b>	Presidente Consejo Directivo
<b>MARIA CLARA RANGEL G.</b>	Rector(a)
<b>RITA CECILIA PLATA DE SILVA</b>	Vicerrector(a) Académico
<b>FRANCISCO FALLA</b>	Vicerrector Administrativo
<b>MIGUEL OTERO CADENA</b>	Vicerrectoría de Investigaciones.
<b>LUIS ARTURO RODRÍGUEZ</b>	Secretario General
<b>JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS</b>	División Postgrados
<b>MARIA ROSA BUENAHORA</b>	Decana Facultad de Odontología
<b>MARTHA LILILIANA GOMEZ RANGEL</b>	Secretaria Académica
<b>DIANA ESCOBAR</b>	Directora Área Bioclínica
<b>MARIA CLARA GONZÁLEZ</b>	Director Área comunitaria
<b>FRANCISCO PEREIRA</b>	Coordinador Área Psicosocial
<b>INGRID ISABEL MORA DIAZ</b>	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
<b>IVAN ARMANDO SANTACRUZ CHAVES</b>	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología

**“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## GUÍA DE CONTENIDO

**Resumen**

**Abstract**

<b>Introducción</b>	<b>Pág.</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Identificación de familias de riesgo y consejo genético</b>	<b>9</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Descripción del problema</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>13</b>
<b>5. Situación Actual</b>	<b>14</b>
<b>6. Objetivos</b>	<b>16</b>
<b>6.1 Objetivo general</b>	<b>16</b>
<b>6.2 Objetivos específicos</b>	<b>16</b>
<b>7. Metodología</b>	<b>17</b>
<b>7.1 Tipo de estudio</b>	<b>17</b>
<b>7.2 Búsqueda de artículos</b>	<b>17</b>
<b>7.3 Selección de abstract</b>	<b>18</b>
<b>7.4 Extracción de datos</b>	<b>18</b>
<b>8. Consideraciones éticas</b>	<b>20</b>
<b>8.1 Sustento legal</b>	<b>20</b>
<b>8.2 Investigación</b>	<b>20</b>
<b>8.3 Investigación no requiere aval ético.</b>	<b>20</b>

<b>9. Resultados</b>	<b>21</b>
<b>10. Discusión</b>	<b>31</b>
<b>11. Conclusiones</b>	<b>33</b>
<b>12. Referencias</b>	<b>34</b>

**RESUMEN**  
**ESTRATEGIAS DE INVESTIGACION REPORTADAS EN LA LITERATURA**  
**PARA**  
**IDENTIFICAR EL RIESGO A DESARROLLAR LABIO Y PALADAR**  
**HENDIDO.**

**Antecedentes:** El labio y paladar hendido es una de las malformaciones craneofaciales más comunes mundialmente; manifestada como sindrómico y no sindrómico. Los estudios reportan una tasa global para LPH de 10,49 por 10.000 nacidos. Diferentes factores de riesgo se asocian con LPH: Edad materna/paterna, nivel socioeconómico, nivel educativo de los padres, radicación, tabaquismo, alcoholismo, uso de medicamentos, exposiciones tóxicas y alteraciones genéticas entre otras. Es importante analizar el método utilizado en relación con el tipo de riesgo porque de esta forma se facilita la toma de decisiones de estrategias preventivas, y-o de seguimiento a nivel individual, familiar o poblacional. **Objetivo:** Revisar, describir y analizar cuáles son las estrategias utilizadas en los estudios reportados en la literatura para identificar la posibilidad de desarrollar malformaciones craneofaciales-LPH a nivel poblacional, familiar, e individual a través de las diferentes etapas del ciclo de vida y de acuerdo con el factor de riesgo reportado. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos Pubmed, ProQuest, Embase, y Biblioteca Virtual de la Universidad El Bosque, sin límite de años en la búsqueda. Los términos mesh usados fueron: Cleft lip palate, risk factor y prevalence y desc: Fenda labial, fissura Palatina, factores de riesgo, prevalência. Se seleccionaron las referencias por título y abstract de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la selección de la información de acuerdo con las siguientes variables tipo de estudio, país, población, tamaño de muestra, factor de riesgo, estrategia, etapa de vida. **Resultados:** En la estrategia de búsqueda se seleccionaron 16 y se obtuvieron 34 artículos de fuentes secundarias, para un total de 50 artículos. La estrategia más utilizada para identificar el riesgo a desarrollar LPH relacionada con el factor de riesgo ambiental fueron los registros médicos en las historias clínicas en un 32,6%, para riesgo genético fueron las muestras de sangre en un 100% y para el riesgo ambiental y genético en forma combinada fueron los cuestionarios y muestras de sangre en 33% de los artículos. **Conclusión:** Las estrategias utilizadas en los diferentes trabajos reportados en la literatura están en relación directa con el factor de riesgo analizado. La estrategia más prevalente y común a diferentes factores de riesgo son los registros médicos en las historias clínicas. Es importante tener en cuenta la pertinencia de las diferentes estrategias acorde con el contexto y el tipo de riesgo, de tal forma que se desarrollen sistemas de información eficientes en el seguimiento de las malformaciones craneofaciales como el LPH.

**Palabras claves:** Labio y paladar hendido, prevalencia, riesgo.

## ABSTRACT

### RESEARCH STRATEGIES REPORTED IN LITERATURE FOR THE IDENTIFICATION OF RISKS OF DEVELOPING CLEFT LIP AND PALATE

**Background:** Cleft lip and palate is one of the most common cranio-facial malformations worldwide and it is manifested as a syndrome and non-syndrome. Studies report a global rate for CLP of 10.49% for every 10000 births, with different factors associated such as: age of parents, socio-economic condition, education level, residency, smoking habits, alcohol consumption, use of medications, exposure to toxins and genetic alterations. The method used in relation to the type of risk is important to be analysed because it facilitates decisions regarding preventive strategies and follow-up for individuals, families or populations. **Objective:** to review, describe and analyse which are the strategies used to identify the possibility of cranio-facial and CLP malformations at an individual, family and population level throughout different stages of life and risk level, as reported in literature. **Materials and methods:** A search was carried out in *Pubmed*, *ProQuest*, *Embase* and the virtual library at El Bosque University without restriction of years and the mesh terms used were: cleft lip palate, risk factor, prevalence and desc: labial cleft, *fissura palatina*, *factores de risco*, *prevalência*. The references were selected by title and abstract as per inclusion and exclusion criteria; the information was collected following the type of study, country, population, sample size, risk factor, strategy and stage of life. **Results:** The totality of articles were 50, with 16 as main and 34 from secondary sources. The most widely used strategy for identification of risks of CLP were medical registries in clinical histories with 32.6%, 100% for blood samples for genetic risk and for environmental and genetic risk combined were the surveys and blood samples in 33% of articles. **Conclusion:** The strategies analysed in different studies are in direct relation with the assessed risk factor. The most prevalent among varying factors were medical registries in clinical records. It is important to take into account the pertinence of differing strategies according to context and risk type, so as to develop efficient information systems for follow-up of malformations such as CLP.

**Key words:** Cleft lip and palate, prevalence, risk.

## 1. Introducción

El labio y/o paladar hendido (LPH) ha sido objeto de numerosos estudios por tratarse de la anomalía craneofacial congénita más común. El LPH se manifiesta de dos maneras: labio y/o paladar hendido sindrómico (LPHs) y el no sindrómico (LPHns). El primero hace referencia al LPH que se acompaña o es parte de otros síndromes en un mismo niño y se presenta en un 30% de los casos; el segundo, se presenta de manera aislada, es decir, como una alteración única y ocurre en el 70% de los casos. El Centro para estudios médicos y el Instituto Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, describen una tasa global de LPH de 10,49 por 10.000 nacidos vivos superada por algunos países suramericanos; por ejemplo las tasas más altas se presentaron en Bolivia con 23,7, seguida por Ecuador con 14,96 y Paraguay con 13,3. De otra parte las tasas más bajas se presentaron en países como Venezuela con 7,92; Perú con 8,94; Uruguay con 9,37 y Brasil con 10,12, todas ellas por 10.000 nacidos vivos. En Colombia este tipo de malformaciones se presenta con una prevalencia de 1:1.000 nacidos vivos 4-6. (Chavarriaga, *et al.*, 2011).

En el IV Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV) en Colombia, reportó una prevalencia tanto de labio como de paladar hendido de 0,07% en la población en general. Se observó que la experiencia de los individuos con hendidura labial de 0.10%, y la experiencia de hendidura palatina se encuentra en 0.09% del total de la población (ENSAB IV).

El desarrollo del LPH obedece a múltiples factores ya sean genéticos, ambientales o a la combinación de ambos; los bajos niveles socioeconómicos han sido asociados con la presencia de hendiduras faciales debido a que predisponen un ambiente para que la alteración se desarrolle, en la mayoría de los casos asociado al consumo de agentes nocivos durante la gestación y a la falta de educación en salud; los agentes asociados con LPH durante la gestación son: la cortisona, los anticonvulsivantes, los salicilatos, la vitamina A, los solventes orgánicos el alcohol, el cigarrillo, los medicamentos antiepilépticos (fenitoina y ácido valproico), los pesticidas como el dioxin, el ácido retinoico, las talidomidias, la

radiación, la diabetes gestacional, la rubéola materna, la anemia, la preclampsia, las infecciones intrauterinas y la amenaza de aborto, entre otros (Serrano *et al.*, 2009).

Se han evaluado en varios estudios los factores de riesgo que predisponen al desarrollo del labio y paladar hendido, pero no se ha realizado un análisis de cuales han sido los instrumentos utilizados para este análisis. Es por esto que este trabajo pretende recopilar información de varios artículos, extrayendo la información en una base de datos teniendo en cuenta ciertas variables con el fin de describir cuales son los instrumentos o metodología utilizados por los investigadores para evaluar el riesgo de desarrollar LPH en diferentes tipos de población, cuáles son las ventajas o desventajas de su implementación y cuando estos deben ser aplicados de allí surge la idea para que se pretende resolver. Para así entender de acuerdo con cada patología y el momento (preconcepción, gestacional, recién nacidos, entre otros) y el contexto de cuáles son los mejores instrumentos para hacer un seguimiento y ayudar a tomar mejores decisiones para definir políticas y-o programas de atención o de prevención, o establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de los eventos que sea efectivo en monitorear.

## 2. Marco teórico

El labio y el paladar hendido (LPH), se considera como defectos anatómicos de profundo impacto tanto estético como funcional que conllevan a otras alteraciones futuras y por lo tanto, obligan a recibir una atención oportuna y eficaz. Además, las repercusiones de esta enfermedad inciden en el núcleo familiar y en el entorno social produciendo complicaciones que afectan la alimentación, el habla, audición y desarrollo psicológico; sometidos a múltiples rondas de reparación quirúrgica comenzando desde el primer año de vida y puede continuar hasta los 18 o 20 años. (Chavarriaga *et al.*, 2011)

Las fisuras labio palatinas se constituyen como deficiencias estructurales congénitas a causa de la falta de unión entre algunos procesos faciales embrionarios en formación. Las fisuras del paladar primario y las fisuras de la cara; las cuales incluyen los procesos faciales que ocurren en el periodo embrionario, a partir de la sexta semana de vida intrauterina, mientras que las fisuras del paladar secundario ocurren a partir de la octava semana de vida prenatal malformaciones. (Mejía y Suárez, 2012)

De la Teja *et al.*, [2008] encontraron signos y síntomas característicos de los pacientes con LPH tales como incompatibilidad labial y del velo faríngeo, trastornos de la succión y la deglución, mal oclusión, problemas para la fonación, respiración oral; a nivel dental ocurren hipoplasias de esmalte, caries dental, dilaceración de los incisivos laterales, anodoncia en relación con el lugar de la hendidura, erupción ectópica, retraso de la erupción, gingivitis y periodontitis, también presentan defectos funcionales intraorales como frenillo corto, torus y anquiloglosia, entre otros. Indiscutiblemente, se afecta la calidad de vida y la salud integral de los niños y las niñas, genera estigmatización y, en algunos casos, rechazo social. (Serrano *et al.*, 2009)

Algunos de estos pacientes que presentan esta patología son de bajos recursos económicos, por lo que dichos pacientes no son intervenidos en los primeros meses o años de vida repercutiendo de forma negativa en su estilo de vida y más importante en su salud (España,

2015). Dependiendo de la gravedad de la enfermedad los niños se puede ver afectado de diferentes formas; como en la lactancia materna o artificial, en especial cuando hay una comunicación nasopalatina, la fonación nasal por la arquitectura anormal del paladar; se pueden producir infecciones del oído debidas al desarrollo incompleto del paladar y de los músculos palatinos y el rechazo familiar, sobre todo cuando se desconocen antecedentes familiares. (Gómez y Lara, 2008)

El paladar hendido representa un trastorno de la fusión incompleta de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos, ya sea por ausencia de la fuerza de penetración del tejido conjuntivo, interferencia mecánica ejercida por la lengua o diferencia de tamaños de las partes afectadas. El paladar blando y la úvula se forman como una extensión posterior de los procesos palatinos, así que una hendidura en estas estructuras es básicamente una extensión posterior de los procesos palatinos. (Mejía y Suárez, 2012)

La presentación clínica de las hendiduras bucales es variada y puede clasificarse en labio y paladar hendido. Ciertas clasificaciones valoran de forma anatómica el nivel de afección, otras a nivel clínico, algunas que las separan en cuanto al grado de afección y extensión, es decir si afectan el paladar primario o secundario, o algunas que simplemente las dividen en unilaterales o bilaterales, combinadas y de forma aislada(España, 2015). La mayoría de los casos observados de labio y paladar hendido presentan etiología multifactorial que implica la interacción de varios principalmente agentes o factores del medio ambiental y genético. (Mejía y Suárez, 2012)

Se han considerado como factores de riesgo ambientales 3 categorías biológicas, químicas y físicas, a estos factores se le llama teratogénicos debido a que alteran el desarrollo embriológico produciendo malformaciones (Corbo y Marimón, 2001). Dentro de estas factores para la prevención de los defectos craneofaciales se encuentran la edad materna menor de 20 años o mayor de 35, edad paterna mayor de 45 años, periodo intergenésico menor de dos años, consanguinidad, abortos anteriores, trastornos durante la gestación, trastornos emocionales, metrorragia en el primer trimestre de la gestación, aporte vascular deficiente en la zona afectada, alguna perturbación mecánica en la cual el tamaño de la

lengua impida la unión de las partes, falta de fuerza intrínseca de desarrollo, el estrés; este genera un aumento en la actividad adrenocortical con la consiguiente liberación de cortisona; si esta liberación se presenta durante alguna etapa de la organogénesis, puede producir variados tipos de malformaciones. (Mejía y Suárez, 2012)

El consumo de agentes teratogénicos también considerado como factor de riesgo durante el periodo de gestación, como son: la cortisona, anticonvulsivantes tales como fenitoina, la carbamazepina y el valproato de sodio, salicilatos, vitamina A, solventes orgánicos, alcohol durante la gestación, drogas antiepilépticas (fenitoina y ácido valproico), pesticidas, ácido retinoico, la administración de dietas bajas en riboflavina y ácido fólico. Esta tiene la propiedad de atravesar la barrera placentaria llegando al embrión donde su deficiencia produce alteraciones de la organogénesis, apareciendo malformaciones del tipo división palatina. (Mejía y Suárez, 2012)

Y las enfermedades como la diabetes gestacional, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes (TORCH), fertilizantes, plaguicidas, radiaciones; estas pudieran producir o no la malformación de acuerdo con la intensidad, duración y frecuencia de las exposiciones de la mujer embarazada. (Mejía y Suárez, 2012)

Se encontró un incremento en el riesgo de aparición de labio y /o paladar hendido de 1,28 a 2,23 en las mujeres que fumaron diariamente durante el primer trimestre de embarazo; este estudio también reveló que el consumo de cigarrillo se asociaba con la ingesta de alcohol ya que un 26% de las madres fumadoras ingirió alcohol. (Serrano *et al.*, 2009)

Entre los factores de riesgo genéticos se describen 3 categorías etiológicas; herencia monogénica (autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X, dominante ligada a X, dominante ligada a Y), herencia poligénica o multifactorial y aberraciones cromosómicas. (Corbo y Marimón, 2001)

Se describen también factores genéticos tales como; hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía, padres portadores de alteración cromosómica balanceada y embarazo múltiple. (Mejía y Suárez, 2012)

Se han realizado estudios en los cuales se asocia el LPH a diversos tipos de alternancia en la secuencia del ADN siendo estas: inserciones, deleciones y grandes variaciones del número de copias en los genes, sin embargo, las usualmente estudiadas son las variaciones en el polimorfismo de un solo nucleótido, las cuales producen consecuencias funcionales que van desde leves a severas e incluso sin causar anomalía alguna. Estas variaciones a su vez pueden aumentar o disminuir el riesgo de presentar labio/paladar hendido o pueden modificar su presentación fenotípica. (España, 2015)

Debido a los casos reiterados que se presentan en familias con historia de LPH en alguno de los padres, en otro de los hijos o en un pariente. Estudios centroamericanos muestran que la herencia está presente en un 20 a 25% de los casos como factor dominante. (España, 2015)

Las hendiduras de labio, de paladar o ambas, son las malformaciones congénitas de cabeza y cuello más comúnmente reportadas en niños recién nacidos vivos, y el segundo defecto de nacimiento más frecuente después del Síndrome de Down; los rangos de prevalencia van desde 0,43 a 2,45 por cada 1000 nacimientos vivos a nivel mundial y varían según el LPH sindrómico y no sindrómico, la raza, el sexo, la etnia, el tipo de hendidura, la zona geográfica y el estrato socioeconómico. (Serrano *et al.*, 2009)

En la literatura se han descrito diferentes herramientas para definir riesgo en una población para desarrollar LPH como lo son: Revisión de los registros médicos en las historias clínicas de las maternas como lo explica (Villamor *et al.*, 2008), entrevista a las madres en las cuales se les realizaban ciertas preguntas acerca de su embarazo y el ambiente en el que estas viven (Neogi *et al.*, 2017), factores epigenéticos hallados por la genotipificación del ADN (Alvizi *et al.*, 2017), recopilación de datos historias clínicas de los pacientes, genotipificación mediante el método Taqman (Yildirim *et al.*, 2012), entrevistas

telefónicas (Romitti *et al.*, 2007), registros alrededor del mundo de la prevalencia (Mastroiacovo *et al.*, 2011), cuestionarios realizados y muestras de sangre. (Sharp *et al.*, 2017)

Uno de los estudios revisados busco la asociación de exposiciones ambientales de los padres e ingesta de suplementos con riesgo de hendiduras orofaciales no sindrómicas en la provincia de Heilongjiang en China, realizando un estudio retrospectivo de casos y controles en un hospital que incluyó 499 casos y 480 controles diagnosticados con labio leporino, labio leporino y paladar hendido; en este estudio se extrajo información de las madres por los entrevistadores por medio de una encuesta y algunos de los datos recolectados fueron la exposiciones de un mes antes de concepción hasta el final del primer trimestre, genero del lactante, índice de masa corporal materna, características sociodemográficas, educación de los padres, uso de medicamentos, conductas de estilos de vida, uso de medicamentos entre otros. (Hao *et al.*, 2015)

En otra investigación se obtuvieron datos de seis estudios poblacionales en los cuales se recolectó datos que proporcionó una muestra de casos y controles con hendiduras orales que incluyen datos sobre el factor de riesgo ambiental durante el primer trimestre. La herramienta utilizada fue la entrevista realizada por los obstetras y ginecólogos a las madres participantes; en la cual se le realizan varias preguntas a la materna acerca del consumo de cigarrillo en su entorno y su relación con el IMC como indicador para medir el riesgo en maternas. (Wehby *et al.*, 2017)

Por medio de otro investigación realizada se recopilaron datos de registros médicos en los grupos de estudio; algunos de estos fueron: edad, semanas de gestación en el momento del parto, peso al nacer, uso de ácido fólico y multivitaminas durante el embarazo, antecedentes de tabaquismo durante el embarazo, abuso de alcohol, uso de drogas ilícitas, antecedentes de infecciones de transmisión sexual durante el embarazo, el estado civil, el nivel socioeconómico, nivel educativo y el estado nutricional. (Ángulo *et al.*, 2017)

La obesidad materna pre gestacional también se ha convertido en un posible factor de

riesgo de hendiduras bucales en algunos estudios; por esto en estudios previos han examinado el riesgo de hendiduras en relación con la obesidad materna medida alrededor o después de la concepción. Uno de estos fue un realizado en Suecia sobre embarazos sucesivos que se dio por medio de un estudio de cohortes basado en la población de 300,510 mujeres que tuvieron sus primeros dos nacimientos únicos consecutivos entre 1992 y 2004, asociando los cambios de índice de masa corporal entre el primer y segundo embarazo con riesgo de defectos de hendidura oral. (Villamor *et al.*, 2008)

En un estudio de casos y controles se tomaron casos de pacientes con labio y paladar hendido o la presencia de ambas hendiduras simultáneamente; se tomaron 208 casos que fueron pareados con 416 controles por edad y sexo. Todos estos pacientes del periodo de 2002 a 2004 del programa estatal de labio y paladar hendido de Campeche, México. En este estudio se realizó un cuestionario con variables sociodemográficas, socioeconómicas, antecedentes familiares de LPH y ginecobstetricos o perinatales no asociados a un síndrome. Por nombrar algunas de la variables que se tuvo en cuenta fue la edad de padre y madre, orden de nacimientos entre sus hermanos, lugar de nacimiento y residencia del participante, historia de diabetes de la madre, algún familiar con antecedente de LPH, infecciones virales, genitales, consumo de medicamentos uso de anticonceptivos, historia de aborto. (Acuña *et al.*, 2011)

Entre otro de los factores a los que está asociado el labio y paladar hendido es el consumo de uno de los antibióticos más usados como lo es amoxicilina; en un estudio que se realizó por Kueiyu Joshua Lin *et al.*, en el cual se tomó una muestra de participantes de 887 bebés con labio hendido con o sin paladar hendido y entre los controles 6752 participantes; entre las estrategias utilizadas fue realizar entrevistas a las madres acerca del uso del medicamento(amoxicilina), factores demográficos, reproductivos y médicos; y también teniendo en cuenta los factores de riesgo como para infecciones, fiebre y tratamientos concomitantes. (Lin, *et al.*, 2012)

El uso de ácido fólico y multivitamínicos y su relación con el labio y paladar hendido también se ha intentado correlacionar en estudios; uno de ellos es el realizado por

Gildestad *et al*, [2015] en el cual hace referencia a un grupo de 558. 220 mujeres embarazadas; las cuales tuvieron un número de 896.674 nacidos vivos y mortinatos, de estos 1.623 presentaron hendiduras orales. Los padres fueron encuestados acerca del estado de salud en general de la madre antes y durante del parto, datos sociodemográficos, estado del recién nacido, incluyendo defectos congénitos y otras enfermedades neonatales. El estudio concluyó que aunque no se podía asociar el uso de multivitamínicos con las hendiduras orales existía menor riesgo a que ocurrieran en combinación con otras malformaciones. (Gildestad, 2015)

### ***2.1 Identificación de familias de riesgo y consejo genético***

La consejería genética, está basada en la realización de una historia familiar que se analiza a la luz de las distintas posibilidades de transmisión de rasgos genéticos. De esta manera se identifican los grupos familiares portadores de mutaciones genéticas, y es posible calcular la probabilidad de que aparezca la alteración familiar en las gestaciones siguientes. El objetivo es que los individuos afectos puedan tomar decisiones reproductivas basadas en el conocimiento de su estatus genético y tengan acceso a los procesos de diagnóstico precoz.

Las medidas de riesgo constituyen una técnica de análisis epidemiológico aplicada al estudio de las formas y causas de enfermar y morir de los grupos humanos. El término riesgo tiene diferentes acepciones, una de ellas es que constituye la probabilidad de que las personas sanas, pero expuestas a ciertos factores, adquieran o desarrollen una enfermedad dada. Aquellos factores, llamados de riesgo, son características que van acompañadas de un aumento en la probabilidad de que ocurra un proceso patológico, lo que significa que se encuentran asociadas estadísticamente con la ocurrencia de un daño.

Según la OMS un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene.

### 3. Planteamiento del problema

#### 3.1 Descripción del problema

El labio y paladar hendido ha sido objeto de numerosos estudios por tratarse de la anomalía craneofacial congénita más común y se le asocia a etiología multifactorial; el LPH se manifiesta de dos maneras: labio y paladar hendido sindrómico (LPHs) y el no sindrómico y se pueden presentar unilateral o bilateral. El sindrómico está relacionado con la manifestación de otras enfermedades mientras que el no sindrómico solo presenta la enfermedad como tal; el síndrome de Edwards o Trisomía 18 y la Trisomía 13 se ha asociado con estas alteraciones orofaciales. (Chavarriaga *et al.*, 2011; Aguirre *et al.*, 2012)

LPH se manifiesta a 1 de cada 600 recién nacidos; en Colombia, la prevalencia es de 1 en 500 (Serrano *et al.*, 2009). Esta alteración de desarrollo se asocia a factores ambientales y genéticos o ambos simultáneamente; entre algunas de las causas a desarrollar estas anomalías orofaciales están la ubicación geográfica residencial, la edad materna y las exposiciones prenatales a radiación, y el nivel socioeconómico, el nivel de educación, edad de la madre, el consumo de alcohol, cigarrillo y medicamentos entre otros. (España, 2015)

Debido a que es una de las malformaciones orofaciales más comunes y que se ha estudiado en numerosas investigaciones de prevalencia de la enfermedad alrededor del mundo y se asocia a etiología principalmente multifactorial; varios factores de riesgo se han descrito en la literatura para desarrollar este tipo de malformación algunos de ellos son: El consumo de agentes teratogénicos durante el periodo de gestación, como son: la cortisona, anticonvulsivantes tales como fenitoina, la carbamazepina y el valproato de sodio, salicilatos, vitamina A, solventes orgánicos, alcohol durante la gestación, drogas antiepilépticas (fenitoina y ácido valproico), pesticidas, ácido retinoico, la administración de dietas bajas en riboflavina y ácido fólico (Mejía, 2012), otros factores de riesgo descritos en la literatura son los genéticos dentro de ellos se describen 3 categorías etiológicas; herencia

monogénica (autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X, dominante ligada a X, dominante ligada a Y), herencia poligénica o multifactorial y aberraciones cromosómicas. (Corbo y Marimón, 2001)

Se describen también factores genéticos tales como; hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía, padres portadores de alteración cromosómica balanceada y embarazo múltiple (Mejía y Suárez, 2012), a esto se le asocia un incremento en el riesgo de aparición de labio y /o paladar hendido de 1,28 a 2,23 en las mujeres que fumaron diariamente durante el primer trimestre de embarazo; este estudio también reveló que el consumo de cigarrillo se asociaba con la ingesta de alcohol ya que un 26% de las madres fumadoras ingirió alcohol. (Serrano *et al.*, 2009)

En la literatura se han descrito diferentes herramientas para definir riesgo en una población para desarrollar LPH como lo son: Revisión de los registros médicos en las historias clínicas de las maternas como lo explica (Villamor *et al.*, 2008) , entrevista a las madres en las cuales se les realizaban ciertas preguntas acerca de su embarazo y el ambiente en el que estas viven (Neogi *et al.*, 2017), factores epigenéticos hallados por la genotipificación del AND (Alvizi L, 2017), recopilación de datos historias clínicas de los pacientes, Cuestionarios realizados, genotipificación mediante el método Taqman (Yildirim *et al.*, 2012), Entrevistas telefónicas (Romitti *et al.*, 2007), registros alrededor del mundo de la prevalencia (Mastroiacovo *et al.*, 2011), cuestionarios realizados y muestras de sangre (Sharp *et al.*, 2017). El objetivo de esta investigación consiste en identificar el riesgo a desarrollar LPH en una población por medio de la revisión de los diferentes estudios publicados en la que se tienen al alcance en las bases de datos; con el fin de hallar esas herramientas, instrumentos estrategias que han utilizado los autores de los estudios para identificar el riesgo de la manifestación del LPH.

Según la resolución 328 de 2018 RIAS( Rutas integrales de atención en salud), plantea intervenciones para la promoción y mantenimiento de la salud poblacionales, colectivas, individuales; en las que se contempla desde el punto de vista poblacional en general, considerando los efectos poblacionales, en términos de incidencia, intergeneracional o

transformaciones sociales y familiares, en el marco de la superación de las inequidades, afectación de los determinantes sociales de la salud con el fin de lograr la promoción y mantenimiento de la salud que incluye como uno de sus pilares estratégicos, la salud familiar y comunitaria.

Las intervenciones colectivas en el desarrollo de las acciones del PIC, orientado a la realización de las actividades, procedimientos e intervenciones de manera integrada y pertinente para el abordaje de las familias.

Desde las intervenciones individuales, a partir del reconocimiento de la dinámica y estructura familiar en las intervenciones de valoración integral de cada uno de los integrantes de la familia según el momento de curso de vida y en las intervenciones a la familia como sujeto de atención e salud colectivo.

La investigación pretende describir que estrategias aplicadas se han utilizado para evaluar el riesgo de padecer esta patología a nivel poblacional, familiar e individual. La importancia de esta investigación radica en revisar, describir y analizar cómo fueron identificados los factores de riesgo ya que no existen estudios sobre estrategias reportadas en la literatura para identificar el riesgo a desarrollar malformaciones craneofaciales-LPH.

### *3.2 Pregunta de investigación*

¿Cuáles son las estrategias en investigación reportadas en la literatura para identificar el riesgo a desarrollar labio y paladar hendido?

#### 4. Justificación

El labio y paladar hendido es una de las malformaciones craneofaciales más comunes a nivel mundial; y se presenta de diferentes formas, ya sea uní o bilateral; a esta alteración se le asocian factores ambientales, genéticos o la combinación de ambos. (España L, 2015)

En la literatura se han encontrado estudios que reportan el uso de factores epigenéticos hallados por la genotipificación del ADN (Alvizi *et al.*, 2017), cuestionarios realizados y muestras de sangre (Sharp *et al.*, 2017), revisión de los registros médicos en las historias clínicas de las maternas como lo explica (Villamor *et al.*, 2008); estos se identifican como lo métodos más comunes para evaluar el riesgo de desarrollo de la malformación craneofacial (LPH).

La prevalencia de LPH a nivel mundial se ha estudiado en numerosas investigaciones alrededor del mundo y se ha asociado con una etiología multifactorial; sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre cada uno de los posibles factores etiológicos y si la diferencia entre las estrategias metodológicas utilizadas puede influir sobre estos resultados y-o afectar la percepción sobre el riesgo a desarrollar la malformación. El objetivo de este trabajo consiste en identificar las estrategias que han utilizado los autores para revisar, describir y analizar el riesgo a desarrollar malformaciones craneofaciales-LPH a nivel poblacional, familiar o individual y si son aplicados en la etapa preconcepcional, gestacional, en niños o población en general. Para el clínico es importante saber cómo se identificaron esos factores de riesgo ya que no existen estudios sobre estrategias reportadas en la literatura para identificar el riesgo a desarrollar labio y paladar hendido.

En esta línea de investigación es importante conocer como se ha realizado la aplicación de instrumentos y metodologías ya que no existen estudios sobre estrategias reportadas en la literatura para identificar el riesgo a desarrollar malformaciones craneofaciales-LPH.

## 5. Situación actual en el área de investigación

Se han encontrado diferentes instrumentos en toda la literatura a investigar, la entrevista es uno de los instrumentos más comunes en toda la literatura varios autores en la adquisición de datos la mencionan por ejemplo: la entrevista realizada por los obstetras y ginecólogos a las madres participantes en el estudio en la cual se le realizaron varias preguntas a la materna acerca del consumo de cigarrillo en su entorno y su relación con el IMC como indicador para medir el riesgo en maternas (Wehby *et al.*, 2017); otro autor menciona la entrevista, a las madres en estado de embarazo en la cual se les realizaban ciertas preguntas acerca de su embarazo y el ambiente en el que estas viven (Neogi *et al.*, 2017), Datos recolectados a través de la entrevista a padres o tutores legales fueron utilizados después de la visita rutinaria al pediatra, farmacéuticos capacitados y estudiantes de pregrado (Vital Da Silva *et al.*, 2018).

Otro de instrumentos utilizados por los autores fue los factores epigenéticos de metilación de ADN en sangre este podría ayudar a identificar los factores de riesgo para las hendiduras orofaciales (Sharp *et al.*, 2017).

Por medio de otra investigación realizada por Angulo E, et al; se recopilaron datos de registros médicos en los grupos de estudio; algunos de estos fueron: edad, semanas de gestación en el momento del parto, peso al nacer, uso de ácido fólico y multivitaminas durante el embarazo, antecedentes de tabaquismo durante el embarazo, abuso de alcohol, uso de drogas ilícitas, antecedentes de infecciones de transmisión sexual durante el embarazo, el estado civil, el nivel socioeconómico, nivel educativo y el estado nutricional (Ángulo *et al.*, 2017).

En la actualidad los estudios hacen referencia a estudios en los cuales se realiza entrevista a los padres de los pacientes con labio y paladar hendido; los individuos estudios son obtenidos de bases de datos de hospitales. Los datos que se incluyen las entrevistas se basa en información con una perspectiva retrospectiva del paciente y de sus padres, en el caso de los pacientes estudio; se recopilan datos como: el peso al nacer, longitud al nacer,

antecedentes neonatales y personales y datos de los padres tales como edad de concepción, nivel educativo, ocupación, antecedentes familiares entre otros. (Vital Da Silva *et al.*, 2018)

Con ello se pretende revisar cuales son las estrategias utilizadas por los investigadores para evaluar el riesgo de desarrollar LPH en diferentes tipos, ya sea el determinar el riesgo poblacional, familiar o individual y cuáles son las ventajas o desventajas de su implementación y cuando estos deben ser aplicados de allí surge la idea para que se pretende resolver. Para así entender de acuerdo con cada patología y el momento (preconcepción, gestacional, recién nacidos, entre otras etapas del ser humano) y el contexto de cuáles son los mejores instrumentos para hacer un seguimiento y ayudar a tomar mejores decisiones para definir políticas y-o programas de atención o de prevención, o establecer un sistema de vigilancia epidemiológica de los eventos que sea efectivo en monitorear. Sumado a esto también el hecho que no existen estudios que reporten las estrategias implementadas para identificar el riesgo a desarrollar malformaciones craneofaciales-LPH.

## 6. Objetivos

**6.1 *Objetivo general:*** Revisar, describir y analizar cuáles son las estrategias utilizadas en los estudios reportados en la literatura para identificar la posibilidad de desarrollar malformaciones craneofaciales como el LPH a nivel poblacional, familiar, e individual a través de las diferentes etapas del ciclo de vida y de acuerdo con el factor de riesgo reportado.

**6.2 *Objetivos específicos:***

- Determinar instrumentos, estrategias o herramientas utilizadas para medir el riesgo a nivel poblacional, familiar e individual de LPH en la literatura.
- Determinar instrumentos, estrategias o herramientas utilizadas para medir el riesgo en las diferentes etapas del ciclo de vida (preconcepcional, gestacional, recién nacido, entre otros)
- Identificar los factores de riesgo de acuerdo con el tipo de metodología implementada, el momento de vida y el tipo de población.
- Describir las diferencias según área geográfica y metodología de los estudios reportados.
- Identificar el tipo de estudio realizado por cada autor en relación con la investigación de labio y/o paladar hendido.
- Analizar la relación entre el instrumento/metodología utilizado con el factor de riesgo-etiológico reportado
- Plantear recomendaciones para el desarrollo de un sistema de vigilancia para malformaciones craneofaciales-LPH a nivel nacional e internacional y para la metodología a seguir en el tema.

## 7. Metodología del proyecto

**7.1 Tipo de estudio:** Descriptivo de revisión; que recopiló información sobre los artículos relacionados con labio y paladar hendido para describir y analizar los artículos en una base de datos.

**7.2 Búsqueda de artículos:** En este estudio de revisión se ejecutó la búsqueda de artículos de bases de datos (Pubmed, ProQuest, Embase, Ebsco, Biblioteca Virtual Juan Roa Vásquez de la Universidad El Bosque) relacionados con labio y paladar hendido.

Los términos mesh para la búsqueda fueron: Cleft lip palate, risk factor y prevalence y términos desc: Fenda labial, fissura Palatina, factores de risco, prevalência. **(Tabla 1)**

Las estrategias de búsqueda fueron: #1: (Cleft Lip palate), #2 :( Risk Factor), #3: (Prevalence) #4 :( Cleft Lip palate) AND (Risk Factor) #5: (Cleft lip palate) AND (Risk Factor) AND (Prevalence). **(Tabla 2)**

<b>Tabla 1. Terminos mesh y desc</b>		
<b>Variable</b>	<b>Palabras Claves</b>	
<b>Labio hendido</b>	Palabra clave	Labio hendido
	Términos [MeSH] ingles	Cleft lip palate
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Fenda labial
		Fissura Palatina
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Alveolar cleft
Orofacial cleft		
<b>Factores de riesgo</b>	Palabra clave	Factor de riesgo
	Términos [MeSH] ingles	Risk Factor
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Fatore de risco
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Risk Factors

<b>Prevalencia</b>	Palabra clave	Prevalencia
	Términos [MeSH] ingles	Prevalence
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Prevalência
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Prevalence

<b>Tabla 2. Estructura de búsqueda</b>
Estructuración de estrategia de búsqueda
#1: (Cleft lip palate)
#2: (Risk factor)
#3: (Prevalence)
#4: (Cleft Lip palate) AND (Risk factor)
#5: (Cleft lip palate) AND (Risk factor) AND (Prevalence)

### 7.3 Selección de abstract:

1. Se seleccionaron todos los artículos publicados sin restricción en tiempo, idioma y período de publicación.
2. Se seleccionaron que relacionaran de labio y paladar hendido
3. Se seleccionaron artículos sin restricción del tipo de estudio

Después de estructurada la estrategia de búsqueda con los artículos seleccionados se realizó una base de datos donde se extrajo la información de los artículos y las variables por tipo de estudio, tipo de población, región, tamaño de muestra, porcentaje del factor de riesgo, estrategia y descripción del artículo a la cual van dirigidos los estudios; para evaluar el riesgo a desarrollar LPH a nivel poblacional con el análisis de los artículos que se seleccionarán.

**7.4 Extracción de datos:** De acuerdo a la tabla de Excel que se realizó, los artículos seleccionados se organizan según la siguiente información de acuerdo al objetivo del estudio:

- *Referencia del estudio:* Es la bibliografía que referencia el estudio del cual se extrajo la información.
- *Tipo de estudio:* Es la clasificación del estudio de acuerdo a la epidemiología; que puede ser descriptivo, observacional, analítico.
- *Estrategia:* Es el método utilizado para identificar el riesgo a desarrollar LPH.
- *Factor de riesgo:* Es aquella clasificación de los artículos que hará en la que se organizaran los artículos de acuerdo al tipo de factor de riesgo ya sea ambiental, genético o la combinación de las dos.
- *Tipo de población:* Son aquellos individuos a los cuales se dirigieron los estudios que se analizaran.
- *Región/país:* Territorio en el cual se realizó el artículo.
- *Tamaño de muestra:* Número determinado de sujetos o cosas que componen la muestra del estudio.
- *Porcentaje de factor de riesgo:* Medida que se calculó en el estudio del factor de riesgo.
- *Descripción del estudio:* Breve explicación de cómo se realizó el estudio.

## **8. Consideraciones éticas.**

### **8.1 *Sustento legal***

Ley número 23 de 1982; la cual se expresa: Artículo 9. La protección que esta ley otorga al autor, tiene como título originario la creación intelectual, sin que se requiera registro alguno. Las formalidades que en ella se establecen son para la mayor seguridad jurídica de los titulares de los derechos que se protegen.

### **8.2 *Investigación sin riesgo***

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

### **8.3 *La investigación no requiere aval ético.***

Esta investigación no requirió aval ético debido a que no fue realizada en seres humanos, animales, líneas celulares o cultivos celulares, muestras biológicas de origen animal, proyectos que incluyan investigación, experimentación o toma de muestras de recursos de la diversidad biológica protegidos o en vía de extinción.

En todo el proceso se ha respetado los derechos de autor y contenidos bibliográficos teniendo en cuenta autor, revista, año de publicación, volumen, número y páginas de artículo como dicta la ley número 23 de 1982.

## 9. Resultados

Con esta búsqueda se obtuvieron 594 abstract por la estrategia de búsqueda; de los cuales se seleccionarán 16 de acuerdo con el objetivo del estudio; por título y por abstract y teniendo en cuenta los criterios de inclusión **(Tabla 1) (Tabla 2)**. Se descartaron 578 artículos restantes por título, abstract y porque no correspondía con la temática de la investigación. Se realizó la búsqueda de 34 artículos de fuentes secundaria dando como total 50 artículos anexados a la base de datos **(Tabla 3)**. Después de la búsqueda, selección y extracción de datos de los artículos seleccionados con texto completo se extrajo la información de los artículos para el análisis y se organizó en la base de datos según las siguientes variables: Referencia del estudio, tipo de estudio, estrategia, factor de riesgo, tipo de población, región/país, tamaño de muestra, porcentaje de factor de riesgo, etapa de vida y descripción breve del estudio.

<b>Tabla 1. Número de artículos encontrados en la literatura por búsqueda y algoritmos</b>		
<b>Búsqueda</b>	<b>Algoritmos</b>	<b>Cantidad de artículos encontrados</b>
#1	(Cleft lip palate)	15371
#2	(Risk factor)	1324299
#3	(Prevalence)	2526018
#4	(Cleft lip palate) AND (Risk factor)	1101
#5 <b>Estrategia final</b>	(Cleft lip palate) AND (Risk factor) AND (Prevalence)	594

**Tabla 2. Artículos incluidos para la investigación extraídos de la estrategia de búsqueda**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País/ Región</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Tipo de riesgo</b>
Ni <i>et al.</i>	2019	China		Factor Ambiental
Mbuyi <i>et al.</i>	2018	Congo	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Raut <i>et al.</i> ,	2019	Estados Unidos	Entrevistas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Vital Da Silva <i>et al.</i> ,	2018	Brasil	Entrevistas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Xu <i>et al.</i> ,	2018	China	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Ly <i>et al.</i> ,	2017	Vietnam, Filipinas, Honduras y Marrueco	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Sharp <i>et al.</i> ,	2017	Reino Unido	Cuestionarios a los padres de los pacientes y muestras de sangre	Factor Ambiental y genético
Leslie <i>et al.</i> ,	2017	América del Norte, América Latina, Asia y Europa	Muestras de sangre	Factor genético
George <i>et al.</i> ,	2017	Estados Unidos, Noruega y Dinamarca	Entrevista a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Tungotyo, <i>et al.</i> ,	2017	Uganda	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Zhoua <i>et al.</i> ,	2017	Estados Unidos	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Yun <i>et al.</i> ,	2016	China	Entrevistas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Li <i>et al.</i> ,	2016	China	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Saboia <i>et al.</i> ,	2016	Brasil	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
McKinney <i>et al.</i> ,	2016	Tailandia	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Lupo <i>et al.</i> ,	2015	Estados Unidos	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental

<b>Tabla 3. Artículos incluidos para la investigación extraídos de fuentes secundarias</b>				
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País/ Región</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Tipo de riesgo</b>
Pi, <i>et al.</i> ,	2019	China.	Cuestionario a los padres de los pacientes /Muestras de placenta	Factor Ambiental
Karas <i>et al.</i> ,	2018	Eslovenia	Cuestionarios a los padres de los pacientes y muestras de frotis bucal	
Peterka <i>et al.</i> ,	2018	Republica Checa	Registro médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Cai <i>et al.</i> ,	2017	Honduras	Muestra de sangre	Factor Genético
Leslie <i>et al.</i> ,	2017	América del Norte, América Latina, Asia y Europa	Muestra de sangre	Factor Genético
Bandyopadhyay <i>et al.</i> ,	2017	India	Entrevista a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Angulo <i>et al.</i> ,	2017	México	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Alvizi <i>et al.</i> ,	2017	Brasil/Reino Unido	Muestra de sangre	Factor Genético
Sabbagh <i>et al.</i> ,	2016	Arabia Saudita	Entrevistas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Pimenta <i>et al.</i> ,	2016	Brasil	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Ibarra <i>et al.</i> ,	2016	México	Muestra de sangre	Factor Genético
Sun <i>et al.</i> ,	2015	China	Muestra de sangre	Factor Genético
Hao <i>et al.</i> ,	2015	China	Entrevista a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Gildestad <i>et al.</i> ,	2015	Noruega	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Mi <i>et al.</i> ,	2015	China	Muestra de sangre	Factor Genético
Gunnerbeck <i>et al.</i> ,	2014	Suecia	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Salihu <i>et al.</i> ,	2014	Kosovo	Registros médicos de las historias clínicas y exámenes clínicos laboratorio NO establecido	Factor Ambiental
Langlois <i>et al.</i> ,	2013	Estados Unidos, Noruega y Dinamarca	Entrevista telefónica	Factor Ambiental
Yildirim <i>et al.</i> ,	2012	Estambul, Turquía	Registros médicos de las historias clínicas y muestra de sangre	Factor Ambiental y Genético
Mejía <i>et al.</i> ,	2012	México	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Lin <i>et al.</i> ,	2012	Estados Unidos.	Entrevistas telefónicas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Acuña <i>et al.</i> ,	2011	México	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Mastroiacovo <i>et al.</i> ,	2011	Canadá, Estados Unidos, México y Sudamérica, Islas Británicas, Europa Occidental, Europa del Este,	Registros de prevalencia mundial	Factor Ambiental

		Mediterráneo Sur Europa, Emiratos Árabes Unidos, Sudáfrica, Japón y Australia.		
Chavarriaga <i>et al.</i> ,	2011	Colombia	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Li <i>et al.</i> ,	2010	China	Entrevistas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Zarante <i>et al.</i> ,	2009	Colombia	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Grant <i>et al.</i> ,	2009	Estados Unidos	Muestra de sangre	Factor Genético
Sepúlveda <i>et al.</i> ,	2008	Chile	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Villamor <i>et al.</i> ,	2008	Suiza	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Bille <i>et al.</i> ,	2007	Dinamarca	Entrevistas telefónicas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Romitti <i>et al.</i> ,	2007	Estados Unidos	Entrevistas telefónicas a los padres de los pacientes	Factor Ambiental
Bille <i>et al.</i> ,	2005	Dinamarca	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Meyer <i>et al.</i> ,	2004	Suecia	Registros médicos de las historias clínicas	Factor Ambiental
Krapels <i>et al.</i> ,	2004	Países bajos	Cuestionario a los padres de los pacientes	Factor Ambiental

La tabla 4 describe las estrategias más usadas para identificar el riesgo a desarrollar labio y paladar hendido según riesgo. Para el factor de riesgo ambiental prevaleció el uso de registros médicos de las historias clínicas con un 32,6%, seguido de cuestionarios con 30,2% y entrevistas presenciales o telefónicas 27,9%, registro de prevalencia mundial 2,3%, espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente 2,3%, muestra de placenta 2,3%, examen clínico de laboratorio no establecido 2,3%. El factor de riesgo genético fue en su 100% muestras de sangre. El factor de riesgo genético y ambiental se asoció con el uso de cuestionarios y muestras de sangre con un 33,3% respectivamente y se caracterizó porque fueron usadas estrategias combinadas (**Tabla 4**)

**Tabla 4. Estrategias reportadas en la literatura para la identificación del riesgo a desarrollar LPH según tipo de riesgo**

<b>Autor</b>	<b>Factor de riesgo ambiental</b>	<b>Estrategia</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Villamor <i>et al.</i> , 2008; Angulo <i>et al.</i> , 2017; Chavarriaga <i>et al.</i> , 2011; España, 2015; Gildestad <i>et al.</i> , 2015; Salihu <i>et al.</i> , 2014; Bille, <i>et al.</i> , 2005; Meyer <i>et al.</i> , 2004; Peterka <i>et al.</i> , 2018; Sepúlveda <i>et al.</i> , 2008; Zhoua <i>et al.</i> , 2017; Lupo <i>et al.</i> , 2015; Gunnerbeck <i>et al.</i> , 2014	Registro medico de historia clínica	Combinada(1)	14	32,6%
Li <i>et al.</i> , 2016; Mejía <i>et al.</i> , 2012; Acuña <i>et al.</i> , 2011; Mbuyi <i>et al.</i> 2018; Xu <i>et al.</i> 2018; Krapels <i>et al.</i> 2004; Pimenta <i>et al.</i> , 2016; Pi <i>et al.</i> 2019; Ni <i>et al.</i> 2019; Ly <i>et al.</i> 2017. Tungoty <i>et al.</i> 2017; Saboia <i>et al.</i> 2016; McKinney <i>et al.</i> 2016	Cuestionario	Combinada(2)	13	30,2%
Bandyopadhyay <i>et al.</i> , 2011; George <i>et al.</i> 2017; Hao <i>et al.</i> , 2015; Romitti <i>et al.</i> , 2007; Lin <i>et al.</i> , 2012; Li <i>et al.</i> , 2010; Vital <i>et al.</i> 2018, Raut <i>et al.</i> , 2019; Bille <i>et al.</i> , 2007; Langlois <i>et al.</i> , 2013; Yun, <i>et al.</i> 2016; Sabbagh <i>et al.</i> , 2016	Entrevista		12	27,9%
Mastroiacovo <i>et al.</i> , 2011	Registro de prevalencia mundial		1	2,3%
Ni <i>et al.</i> , 2019	Espectrometría de masas acoplado inductivamente	Combinada	1	2,3%
Pi <i>et al.</i> , 2019	Muestra de placenta	Combinada	1	2,3%
Salihu <i>et al.</i> , 2014	Examen clínico NO establecido	Combinada	1	2,3%
	<b>Total</b>		43	100,0%
	<b>Factor de riesgo genético</b>			
Alvizi <i>et al.</i> , 2017; Sun <i>et al.</i> , 2015; Mi <i>et al.</i> 2015; Ibarra <i>et al.</i> 2016; Grant, <i>et al.</i> , 2009, Cai <i>et al.</i> , 2017	Muestra de sangre		7	100,0%
	<b>Total</b>		7	100,0%
	<b>Factor de riesgo ambiental y genético</b>			
Sharp <i>et al.</i> , 2017, Karas <i>et al.</i> , 2018	Cuestionario	Combinada	2	33,3%
Sharp <i>et al.</i> , 2017, Yildirim <i>et al.</i> , 2012	Muestra de sangre	Combinada	2	33,3%
Yildirim <i>et al.</i> , 2012	Registro medico de historia clínica	Combinada	1	16,7%
Karas <i>et al.</i> , 2018	Muestra de frotis bucal	Combinada	1	16,7%
	<b>Total</b>		6	100,0%

En la siguiente tabla se analizó el factor de riesgo con respecto al momento de vida o ciclo de vida en el cual se encontraban los individuos cuando se realizaron los estudios; con respecto a los 7 estudios que se asociaron con factor riesgo genético, se halló que en dos de

ellos no se mencionaba el ciclo de vida de los individuos. El momento de vida que prevaleció en el factor de riesgo genético fue la etapa infantil con un 28,6%. Según el análisis del factor de riesgo ambiental prevaleció los individuos en la etapa de recién nacidos con un porcentaje de 47,5% seguido de la etapa infantil con un 22,5% y por último en el factor de riesgo ambiental y genético se hallaron 3 estudios, que hacía referencia a la etapa infantil, infantil y adolescente y etapa de recién nacido con un porcentaje de 33,3% respectivamente. **(Tabla 5)**

<b>Tabla 5. Estrategia de identificación de factor de riesgo según momento de vida</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Factor de riesgo genético</b>		
No registra	2	28,6%
Etapa infantil	2	28,6%
Etapa recién nacido	1	14,3%
Etapa infantil y adulta	1	14,3%
Etapa adulta	1	14,3%
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0%</b>
<b>Factor de riesgo ambiental</b>		
Etapa recién nacido	19	47,5%
Etapa infantil	9	22,5%
No registra	5	12,5%
Adulta (madres de los infantes)	4	10,0%
Etapa Gestacional	2	5,0%
Etapa infantil y adolescente	1	2,5%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,0%</b>
<b>Factor de riesgo ambiental y genético</b>		
Etapa infantil	1	33,3%
Etapa infantil y adolescente	1	33,3%
Etapa recién nacido	1	33,3%
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100,0%</b>

La estrategia reportada con más frecuencia para medir el riesgo del LPH a nivel familiar fue el cuestionario con un 55,6%, seguido por entrevistas en un 44,4%. A nivel individual se usaron con mayor frecuencia los registros médicos de las historias clínicas en un 51,7%,

seguido por muestras de sangre en un 31,0%, espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente en un 3,4 %, muestra de placenta en un 3,4%, registro de prevalencia mundial 3,4%, frotis bucal en un 3,4%, y por último examen clínico no establecido 3,4%. **(Tabla 6)**

<b>Tabla 6. Estrategias reportadas para identificar el riesgo a tener LPH a nivel familiar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cuestionarios	15	55,6%
Entrevistas	12	44,4%
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100,0%</b>
<b><i>Estrategia de identificación a nivel individual</i></b>		
Registros de las historias clínicas	15	51,7%
Muestras de sangre	9	31,0%
Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente	1	3,4%
Muestras de placenta	1	3,4%
Registro de prevalencia mundial	1	3,4%
Frotis bucal	1	3,4%
Examen clínico de laboratorio no establecido	1	3,4%
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100,0%</b>

En la tabla 7 se clasificó el factor de riesgo en tres tipos: ambiental, genético y la combinación de ambas; estos se relacionaron con el tipo de fisura en la población. El factor de riesgo genético y factor de riesgo ambiental y genético se caracterizaron porque prevalecían los individuos con labio y paladar hendido no sindrómico con 75 % y un 67 % respectivamente y en cuanto al factor de riesgo ambiental se halló con la misma frecuencia los individuos con labio y paladar hendido no sindrómico e individuos con labio y paladar hendido con un 23%. **(Tabla 7)**

**Tabla 7. Factor de riesgo según tipo de fisura-LPH en la población**

Población-tipo de hendidura	Riesgo Genético		Riesgo Ambiental		Riesgo Genético y Ambiental	
	n	%	n	%	n	%
Individuos con labio y paladar hendido no sindromico	6	75%	9	23%	2	67%
Individuos con labio y paladar hendido	1	12%	9	23%	1	33%
Individuos con labio hendido con o sin paladar hendido	0	0%	3	8%	0	0%
Individuos con labio hendido, paladar hendido o labio y paladar hendido	0	0%	3	8%	0	0%
Individuos con hendiduras orofaciales	1	12%	3	8%	0	0%
Individuos con labio hendido con o sin paladar hendido no sindrómico	0	0%	2	5%	0	0%
Individuos con labio hendido con o sin paladar hendido y paladar hendido	0	0%	2	5%	0	0%
Madres de los pacientes con labio y paladar hendido	0	0%	4	10%	0	0%
Individuos con labio hendido con o sin paladar hendido no sindromico e Individuos con paladar hendido no sindrómico	0	0%	1	3%	0	0%
Individuos con labio hendido unilateral con o sin paladar hendido y con paladar hendido unilateral	0	0%	1	3%	0	0%
Individuos con hendidura oral	0	0%	1	3%	0	0%
Individuos con hendiduras orofaciales no sindromicas	0	0%	1	3%	0	0%

Entre los artículos escogidos para la descripción y análisis de las estrategias para identificar el riesgo a desarrollar labio y paladar hendido; el tipo de estudio que tuvo mayor relevancia para la realización de estos fue: los casos y controles con 58,0%, seguido de uso de cohortes 16,0%, corte transversal 16,0% estudios de prevalencia 8,0% y de incidencia 2,0%. **(Tabla 8)**

**Tabla 8. Tipo de estudio reportado para identificar riesgo a desarrollar LPH**

	n	%
Casos y controles	29	58,0%
Cohorte	8	16,0%
Corte transversal	8	16,0%
Prevalencia	4	8,0%
Incidencia	1	2,0%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0%</b>

La tabla 9 resume la ubicación geográfica en donde se realizaron los estudios y la estrategia más comúnmente encontrada: los artículos mostraron la realización de los estudios alrededor del mundo (Europa, Latinoamérica, Asia, Norteamérica, África y Oceanía). En Europa y Latinoamérica se prevalecieron los registros médicos de las historias clínicas con 50,0% y 41,7%. En Asia se presentó se halló que las entrevistas y cuestionarios fueron los comúnmente usados con un 31,3% cada una. En Norteamérica se usó las entrevistas como estrategia siendo está más prevalente con un 50,0%. En África solo se hallaron dos estudios, en los cuales se usaron cuestionarios; lo que correspondió al 100% de las estrategias encontradas en esta región. Finalmente en los 6 estudios multicentricos (> 1 continente) encontrados en la investigación, se observó con la misma frecuencia la aplicación de entrevistas y muestras de sangre con un 33,3% respectivamente. **(Tabla 9)**

<b>Tabla 9. Estrategia de identificación según área geográfica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Europa</b>		
Registro medico de historia clínica	7	50,0%
Cuestionario	3	21,4%
Entrevista	1	7,1%
Muestra de sangre	1	7,1%
Examen clínico NO establecido	1	7,1%
Frotis bucal	1	7,1%
<b>Total</b>	14	100,0%
<b>Latinoamérica</b>		
Registro medico de historia clínica	5	41,7%
Cuestionario	4	33,3%
Muestra de sangre	2	16,7%
Entrevista	1	8,3%
<b>Total</b>	12	100,0%
<b>Asia</b>		
Entrevista	5	31,3%
Cuestionario	5	31,3%
Muestra de sangre	3	18,8%
Registro medico de historia clínica	1	6,3%
Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente	1	6,3%
Muestra de placenta	1	6,3%

<b>Total</b>	16	100,0%
<b>Norteamérica</b>		
Entrevista	3	50,0%
Registro medico de historia clínica	2	33,3%
Muestra de sangre	1	16,7%
<b>Total</b>	6	100,0%
<b>África</b>		
Cuestionario	2	100,0%
<b>Total</b>	2	
<b>MULTICENTRICO &gt; 1 CONTINENTE</b>		
Entrevista	2	33,3%
Muestra de sangre	2	33,3%
Cuestionario	1	16,7%
Registro de prevalencia mundial	1	16,7%
<b>Total</b>	6	100,0%

Como estrategias a plantear para minimizar el impacto que pueda generar el LPH en recién nacidos, los entes responsables deberán generar campañas que permitan dar a conocer las consecuencias de ciertos hábitos o situaciones que la conlleven a poner en riesgo el bienestar de la gestante; también sugiriendo un seguimiento durante la toda la etapa del embarazo que permita que hay controles periódicos y a tiempo para prevenir el desarrollo o tratar a tiempo el progreso de este tipo de patología. Sumado también a que se tenga los cuidados prenatales pertinentes con su estilo de vida.

## Discusión

Según la literatura comparada; en un estudio epidemiológico se reportó que de los factores de riesgo predisponentes más comunes que influían en el riesgo a desarrollar LPH eran aquellos asociados a factores ambientales y genéticos; lo cual se relaciona con los resultados analizados en esta investigación debido a que ya que se manifestó mayor prevalencia hacia estos factores. (Pons *et al.*, 2017)

Por otro lado en esta investigación de los 50 estudios anexados a la base de datos, 27 de estos se relacionaron a los individuos estudio con su entorno familiar; con esto se concluiría que existe una asociación entre el riesgo a desarrollar LPH y su el vínculo familiar como lo han descrito otros estudios. (Pons *et al.*, 2017)

De acuerdo con la literatura investigada, varios de los estudios asociaban como factores predisponentes para labio y paladar hendido, características sociodemográficas, la edad de los padres, nivel socioeconómico, nivel de educación de los padres, uso de medicamentos, consumo de alcohol, habito de fumar, uso de suplementos vitamínicos, embarazos previos o abortos entre otros. (Romitti *et al.*, 2007; Mejía y Suárez, 2012; España, 2015; Hao *et al.*, 2015)

Los registros médicos de las historias clínicas y cuestionarios fueron las estrategias más prevalentes encontradas al analizar la base de datos realizada, pero estas estrategias podrían llevar a que los datos registrados y extraídos por los investigadores no sean tan fiables ya que se podrían presentar un sesgo de recordación o mal diligenciamiento por el participante del estudio o el investigador a cargo. (Krapels *et al.*, 2004; Gildestad *et al.*, 2015; Angulo *et al.*, 2017; Mbuyi *et al.*, 2018)

Según el análisis realizado de esta investigación se observó que de los 50 artículos anexados a la base de datos, hubo una mayor frecuencia en estudios realizados en regiones de Asia y con menor frecuencia los estudios realizados en regiones de África, lo cual se comparó con la prevalencia a nivel mundial que reporto un estudio epidemiológico realizado en México;

el cual mencionaba que la prevalencia más alta se encontraba en la población asiática. (Pons *et al.*, 2017)

Los estudios incluidos en esta investigación se caracterizaron porque en su mayoría fueron estudios que aplicaron casos y controles en los cuales se aplicaron en su mayoría cuestionarios y entrevistas para examinar los factores de riesgo que podrían estar asociados a LPH asociados. (Yildirim *et al.*, 2012; Sabbagh *et al.*, 2016; Pons *et al.*, 2017)

## **Conclusión**

Las estrategias utilizadas en los diferentes trabajos reportados en la literatura están en relación directa con el factor de riesgo analizado. La estrategia más prevalente y común a diferentes factores de riesgo son los registros médicos en las historias clínicas. Es importante tener en cuenta la pertinencia de las diferentes estrategias acorde con el contexto y el tipo de riesgo, de tal forma que se desarrollen sistemas de información eficientes en el seguimiento de las malformaciones craneofaciales como el LPH.

El momento de vida más prevalente fue el recién nacido, el cual se realizaron los estudios fue identificar el riesgo por lo tanto es importante el reconocimiento e identificación del labio y paladar hendido en una etapa intrauterina ya que ayudará a prevenir las complicaciones en el momento del nacimiento del niño o minimizar el impacto que puedan generar los riesgos asociados a este padecimiento en el período de embarazo de la madre en estado de gestación y así poder tomar acciones que permitan contrarrestar el padecimiento de esta patología.

## 12. Referencias

1. Acuña G, Medina C, Maupomé G, Escoffie M, Hernández J, Márquez M, et al. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomedica*. 2011; 31: 381–91.
2. Aguirre M, Castaño J, Gamez B, Charry I, Higura J, Mateus G, et al. Caracterización de los pacientes con labio y paladar hendido y de la atención brindada en el hospital universitario de Manizales, 2010. Centro de Investigaciones. 2012.
3. Angulo E, Acosta L, Guadron A, Canizalez A, Gonzalez F, Osuna I, et al. Maternal risk factors associated with the development of cleft lip and cleft palate in Mexico: a case-control study. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2017; 29(4).
4. Alvizi L, Ke X, Brito L, Seselgyte R, Moore G, Stanier P, et al. Differential methylation is associated with non-syndromic cleft lip and palate and contributes to penetrance effects. *Scientific reports*. 2017.
5. Bandyopadhyay S, Singh S, Pallepogula D, Pant H, Kolli S, Bharti P, et al. Risk factors for orofacial clefts in India: a case-control study. *Birth Defects Research*. 2017; 109:1284–1291.
6. Bille C, Olsen J, Vach W, Kildegaard V, Frodi S, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors – A case-cohort study based on prospective Danish data. *European Journal of Epidemiology*. 2007; (22)173–181.
7. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen L, Nybo Andersen A, Murray J, et al. Parent's Age and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*. 2005; 16(3).

8. Cai Y, Patterson K, Reinier F, Keesecker S, The University of Washington Center for Mendelian Genomics, Blue E, et al. Copy Number Changes Identified Using Whole Exome Sequencing in Non-Syndromic Cleft Lip and Palate in a Honduran Population. *Birth Defects Res.* 2017; 109 (16): 1257–1267.
9. Chavarriaga J, González M, Rocha A, Posada A, Agudelo A. Factores relacionados con la prevalencia de Labio y Paladar Hendido la población atendida en el Hospital Infantil “Los Ángeles”. Municipio de Pasto (Colombia), 2003-2008. *Revista CES Odontología.* 2011; 24(2): 33-41.
10. Corbo M, Marimón M. Labio y paladar fisurados. Aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(4):379-85
11. España L. Caracterización de pacientes con labio y paladar hendido. Fundación Operación Sonrisa. [Licenciatura en Medicina]. Guatemala: Universidad Rafael Landívar; 2015.
12. Gómez R, Lara R. Incidencia de labio y paladar hendido en México: 2003-2006, *Revista ADM.* 2008; 65 (6): 309-313.
13. Gildestad T, Bjørge T, Vollset E, Klungsøyr K, Øystein A, Øyen N, et al. Folic acid supplements and risk for oral clefts in the newborn: a population. *British Journal of Nutrition.* 2015; (114):1456–1463.
14. Grant S, Wang k, Zhang H, Glaberson W, Annaiah K, Kim C, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies a Locus for Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate on 8q24. *Journal of pediatrics.* 2009; (155).

15. Gunnerbeck A, Edstedt A, Wikström A, Granath F, Wickström R, Cnattingius S, et al. Maternal Snuff Use and Smoking and the Risk of Oral Cleft Malformations - A Population-Based Cohort Study. PLOS ONE. 2014; (9).
16. Hao Y, Tian S, Jiao X, Mi N, Zhang B, Song T, et al. Association of parental environmental exposures and supplementation intake with risk of nonsyndromic orofacial clefts: a case-control study in Heilongjiang province, China. Nutrients. 2015; (7): 7172-7184.
17. Ibarra A, Albavera T, Zavaleta B, Ortiz G, Flores L, Sierra M, et al. MSX1 gene polymorphisms in Mexican patients with non-syndromic cleft lip/palate. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2016: 119-124.
18. Karas N, Smid A, Kek T, Eberlinc A, Gerak K, Mlinari I. Common polymorphism in the glycine N methyltransferase gene as a novel risk factor for cleft lip with or without cleft palate. Journal Oral and Maxillofacial Surgery. 2018; 47.
19. Krapels I, A.L.M.van Rooij I, Ocke M, West C, M.A.M.van der Horst C, Steegers R. Maternal Nutritional Status and the Risk for Orofacial Cleft Offspring in Humans. Nutritional Epidemiology. 2004.
20. Langlois P, Hoyt A, Lupo P, Lawson C, Waters M, Desrosiers T, et al. Maternal Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Risk of Oral Cleft-Affected Pregnancies. The Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2013; 50 (3): 337-346.
21. Leslie E, Carlson J, Shaffer J, Buxó C, Castilla E, Christensen K, et al. Association studies of low-frequency coding variants in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Am J Med Genet A. 2017; 173(6): 1531-1538

22. Li H, Luo M, Luo J, Zheng J, Zeng R, Du Q, et al. A discriminant analysis prediction model of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate based on risk factors. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;(16):368.
23. Lin K, Mitchell A, Yau W, Louik C, Hernández Díaz S. Maternal Exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*. 2012; (5)23.
24. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal Passive Smoking and Risk of Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Epidemiology*. 2010; 21(2).
25. Lupo P, Danysh H, Symanski E, Langlois P, Cai Y, Swartz M. Neighborhood-Based Socioeconomic Position and Risk of Oral Clefts Among Offspring. *American Journal of Public Health*. 2015; 105 (12).
26. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal Passive Smoking and Risk of Cleft Lip With or Without Cleft Palate. *Epidemiology*. 2010; 21(2).
27. Ly S, Burg M, Ihenacho U, Brindopke F, Auslander A, Magee K, et al. Paternal Risk Factors for Oral Clefts in Northern Africans, Southeast Asians, and Central Americans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017;(14): 657.
28. Mastroiacovo P, Maraschini A, Leoncini E, Mossey P, Bower C, Castilla EE, et al. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the international perinatal database of typical oral clefts. *Palate–Craniofacial Journal*. 2011; 48(1).
29. Mbuyi S, Kayembe T, Kashal M, Lukusa P, Kalenga P, Tshilombo F, et al. Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi

- (DR Congo), a case-control study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018; 1051-1058.
30. McKinney C, Pisek A, Chowchuen B, DeRouen T, Muktabhant B, Pradubwong S, et al. Case–Control Study of Nutritional and Environmental Factors and the Risk of Oral Clefts in Thailand. *Birth Defects Research*. 2016.
31. Mejía A, Suárez D. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos. *Investigación Materno Infantil*. 2012 ;(4):55-62.
32. Meyer K, Williams P, Hernandez S, Cnattingius S. Smoking and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*. 2004; 15:671–678.
33. Mi N, Hao Y, Jiao X, Zheng X, Shi J, Chen Y. A polymorphic marker associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a population in Heilongjiang Province, northern China. *Archives of oral biology*. [doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.11.00]. 2015; 357 –361.
34. Moreno L, Fomina T, Munger R, Romitti P, Jenkins M, Gjessing H, et al. A population-based study of effects of genetic loci on orofacial clefts. Author manuscript. 2017; 96(11): 1322–1329.
35. Ni W, Yang W, Yu J, Li Z, Jin L, Liu J, et al . Association between selected essential trace element concentrations in umbilical cord and risk for cleft lip with or without cleft palate: A case-control study. *Science of the Total Environment*. 2019; 196–202.
36. Peterka M, Likovsky Z, Panczak A, Peterkova R. Long-term significant seasonal differences in the numbers of new-borns with orofacial cleft in the Czech Republic–a retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;(18).

37. Pimenta P, Assis R, Almeida S, Barbosa D, Oliveira V, Martelli H. Parental age is related to the occurrence of cleft lip and palate in Brazilian populations. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2016; 15(2).
38. Pi X, Jin L, Li Z, Liu J, Zhang Y, Wang L, et al. Association between concentrations of barium and aluminum in placental tissues and risk for orofacial clefts. *Science of the Total Environment*. 2019; 406–412.
39. Pons A, Pons L, Hidalgo S, Sosa C. Estudio clínico-epidemiológico en niños con labio paladar hendido en un hospital de segundo nivel. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(2):107-121
40. Rahimov F, Jugessur A, Murray J. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*. 2012; 49(1).
41. Raut J, Simeone R, Tinker S, Canfield M, Day S, Agopian A; the National Birth Defects Prevention Study. Proportion of Orofacial Clefts Attributable to Recognized Risk Factors. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2019; 56(2).
42. Romitti P, Sun L, Honein M, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen S, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166 (7):775–785.
43. Sabbagh H, Alamoudi N, Dawood F, Innes N, Al-Aama J, Hummida T, et al. Environmental Risk Factors in the Etiology of Nonsyndromic Orofacial Clefts in the Western Region of Saudi Arabia. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2016; 53(4): 435-443.

44. Saboia A, Ricci L, Martinez M, Fabio A, Henrique A. Environmental factors related to the occurrence of oral clefts in a Brazilian subpopulation. *Nigerian Medical Journal*. 2016; 57(3): 167–172.
45. Salihu S, Krasniqi B, Sejfiya O, Heta N, Salihaj N, Geci A, et al. .Analysis of Potential Oral Cleft Risk Factors in the Kosovo Population. *Int Surg*. 2014; (99):161–165.
46. Serrano C, Ruiz M, Quiceno L, Rodríguez M. Labio y/o paladar hendido: Una Revisión. *Ustasalud*. 2009;8:44-52
47. Sepúlveda G, Palomino H, Cortés J. Prevalence of cleft lip and palate and risk indicators: Study of the reference population of Felix Bulnes University Hospital, Santiago de Chile. *Revista Española de Cirugia Oral y Maxilofacial*. 2008; 30 (1):17-25.
48. Sharp G, Ho k, Davies A, Stergiakouli E, Humphries K, McArdle W, et al. Distinct DNA methylation profiles in subtypes of orofacial cleft. *ClinicalEpigenetics*. 2017;(9):63.
49. Sivertsen A, Wilcox A, Skjærven R, Vindenes H, A° byholm F, Harville E. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ*. 2008.
50. Sun Y, Huang Y, Yin A, Pan Y, Wang Y, Wang C, et al. Genome-wide association study identifies a new susceptibility locus for cleft lip with or without a cleft palate. *Nature Communications*.2015; 6: 6414.
51. Tungotyo M, Atwine D, Nanjebe D, Hodges A, Situma M. The prevalence and factors associated with malnutrition among infants with cleft palate and/or lip at a hospital in Uganda: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2017; (17):17

52. Villamor E, Spare'n P, Cnattingius S. Risk of oral clefts in relation to prepregnancy weight change and interpregnancy interval. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 167(11):1305–1311.
53. Vital Da Silva H, Silva T, Costa De Souza K, Bezerra J, Pacheco G, Felinto De Brito M, et al. Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Original research Community Dental Health*. 2018; 32(24).
54. Wehby G , Moreno L, Allen J, Wilcox A, Christensen K, Romitti P, et al. Interaction between smoking and body mass index and risk of oral clefts. *Annals of Epidemiology*. 2017; (27): 103 -107.
55. Xu D, Qu W, Sun Chao, Cao R, Liu D, Du P. A Study on Environmental Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. *Journal of craneofacial surgery*. 2018; 29(2).
56. Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper M, Vieira A. Defining predictors of cleft lip and palate risk.[DOI: 10.1177/0022034512444928]. *Research Reports*. 2012; 91(6):556-561.
57. Yun C, Wang Z, He P, Guo C, Chen G, Zheng X. Prevalence and Parental Risk Factors for Speech Disability Associated with Cleft Palate in Chinese Children—A National Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; (13): 1168.
58. Zarante I, Lopez M, Caro A, Garcia J, Ospina J. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009;(73):1434–1437.

59. Zhoua Y, Gilboab S, Herdtc M, Lupoe P, Flandersf D, Liug Y, et al. Maternal exposure to ozone and PM2.5 and the prevalence of orofacial clefts in four U.S. states. *Environ Res.* 2017; (153): 35–40.