

**EPIDEMIOLOGÍA INCIDENCIA, PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS  
EN LABIO Y/O PALADAR HENDIDO EN MÉXICO**

**Diana Patricia Sanabria Fernández**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
BOGOTA DC.- JUNIO 2020**

## HOJA DE IDENTIFICACIÓN

<b>Universidad</b>	El Bosque
<b>Facultad</b>	Odontología
<b>Programa</b>	Odontología
<b>Título:</b>	Epidemiología incidencia, prevalencia y factores de riesgo relacionados en labio y/o paladar hendido en México
<b>Grupo de investigación</b>	Grupo UMIMC
<b>Línea de investigación:</b>	Labio y paladar fisurado
<b>Tipo de investigación:</b>	Pregrado / Línea docente
<b>Estudiantes:</b>	Diana Patricia Sanabria Fernández
<b>Director:</b>	Dra. María Clara González Carrera
<b>Codirector:</b>	Dra. Ingrid Isabel Mora Díaz
<b>Análisis y Asesor estadístico:</b>	Dr. David Díaz Báez

## **DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

<b>TIANA CIAN LEAL</b>	Presidente del Claustro
<b>CAMILO ALBERTO ESCOBAR JIMÉNEZ</b>	Presidente Consejo Directivo
<b>MARIA CLARA RANGEL GALVIS</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 TOBAR</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

<b>Resumen</b>	
<b>Abstract</b>	
	<b>Pág.</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>5</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>8</b>
<b>5. Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>10</b>
<b>6. Metodología para el desarrollo de la revisión</b>	<b>11</b>
<b>a. Tipo de estudio</b>	<b>11</b>
<b>b. Métodos</b>	<b>11</b>
<b>1. Pregunta(s) orientadoras</b>	<b>11</b>
<b>2. Estructura de la revisión</b>	<b>11</b>
<b>3. Búsqueda de información</b>	<b>12</b>
<b>a. Selección de palabras claves por temática</b>	<b>12</b>
<b>b. Estructuración de estrategia de búsqueda por temática</b>	<b>14</b>
<b>c. Resultados de aplicación de estrategia de búsqueda por temática en bases de datos (Pubmed -Embase)</b>	<b>15</b>
<b>d. Preselección de artículos por temática</b>	<b>16</b>
<b>4. Selección de artículos por temática</b>	<b>20</b>

<b>7. Proceso de extracción de información de artículos por temática</b>	<b>21</b>
<b>8. Resultados</b>	<b>22</b>
<b>1. Resumen de proceso de búsqueda de información</b>	<b>22</b>
<b>2. Resultados de proceso de extracción de información</b>	<b>23</b>
<b>9. Discusión</b>	<b>38</b>
<b>10. Conclusiones</b>	<b>41</b>
<b>11. Referencias bibliográficas</b>	<b>42</b>

## LISTADO DE TABLAS

		<b>Págs.</b>
<b>Tabla 1</b>	Tabla 1. Selección de palabras claves, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>12</b>
<b>Tabla 2</b>	Tabla 2. Estructuración de estrategia de búsqueda, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>15</b>
<b>Tabla 3</b>	Tabla 3. Reporte de resultado de estrategia de búsqueda para PUBMED, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>16</b>
<b>Tabla 4</b>	Tabla 4. Artículos preseleccionados en PUBMED, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>17</b>
<b>Tabla 5</b>	Tabla 5. Distribución de artículos seleccionados por zonas y estados de México para prevalencia, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>23</b>
<b>Tabla 6</b>	Tabla 6. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona oeste, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>24</b>
<b>Tabla 7</b>	Tabla 7. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona este, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>26</b>
<b>Tabla 8</b>	Tabla 8. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona norte, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>28</b>
<b>Tabla 9</b>	Tabla 9. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona sur, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>30</b>
<b>Tabla 10</b>	Tabla 10. Factores de riesgo para LPH reportados en los estados de México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>33</b>
<b>Tabla 11</b>	Tabla 11. OR mayor y OR menor reportado para LPH por zonas de México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>34</b>
<b>Tabla 12</b>	Tabla 12. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona oeste, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>34</b>
<b>Tabla 13</b>	Tabla 13. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona este, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>36</b>
<b>Tabla 14</b>	Tabla 14. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona norte, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>37</b>
<b>Tabla 15</b>	Tabla 15. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona sur, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>38</b>

## LISTADO DE FIGURAS

		<b>Págs.</b>
<b>Figura 1</b>	Figura 1. Protocolo de selección de artículos para revisión, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>22</b>
<b>Figura 2</b>	Figura 2. Prevalencia de LPH para los estados zona oeste México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>26</b>
<b>Figura 3</b>	Figura 3. Prevalencia de LPH para los estados zona este México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>27</b>
<b>Figura 4</b>	Figura 4. Prevalencia de LPH para los estados zona norte México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>30</b>
<b>Figura 5</b>	Figura 5. Prevalencia de LPH para los estados zona sur México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.	<b>32</b>



## RESUMEN

### EPIDEMIOLOGÍA INCIDENCIA, PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS EN LABIO Y/O PALADAR HENDIDO EN MÉXICO

**Antecedentes:** Las hendiduras orofaciales comprenden malformaciones congénitas a nivel de las estructuras orofaringonasales produciendo un defecto del desarrollo caracterizado por la ausencia de fusión completa de las dos crestas palatinas, a nivel mundial se evidencia alta tasa de prevalencia e incidencia, específicamente en México se reportada como la anomalía craneofacial más frecuente de cabeza y cuello siendo esta la primera malformación congénita más común en México. **Objetivo:** Realizar recopilación de información sobre epidemiología, prevalencia, incidencia y factores de riesgo relacionados con labio y/o paladar hendido en la población mexicana. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión de literatura en diferentes bases de datos y se recopilaron artículos de investigación como meta-análisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte, de acuerdo con los ejes temáticos. Se realizaron búsquedas avanzadas utilizando operadores booleanos AND y OR, se establecieron cinco variables, y se contó con una matriz de extracción de datos en Excel. **Resultados:** Se incluyeron un total de 19 artículos para la revisión donde se encontró que, para México la prevalencia de LPH se encuentra en un rango de 0.6%-9.2%, de la misma manera que los factores de riesgo con mayor asociación son el uso de ácido fólico y la historia de LPH en la familia con un OR mayor reportado de 4.0 con un IC 95%. **Conclusiones:** La mayor prevalencia reportada, se encuentra en la zona este del estado de Aguas Calientes el cual reportó un 9.2% y la menor prevalencia en la zona norte en el estado de Oaxaca con un 0.6%. La incidencia fue mayor en el estado de Michoacán con 1.1 de la zona este y la menor incidencia reportada fue Oaxaca con un 0.2 de la zona norte. En la población de México el factor de riesgo de no ingerir ácido fólico es el factor que presenta mayor asociación, seguido de la historia de LPH en la familia. Y, en cuanto a los factores con menos asociación reportados fueron los Contaminantes atmosféricos seguidos del consumo de cigarrillo y, finalmente el sexo.

**Palabras claves:** Prevalencia, epidemiología, incidencia, factores de riesgo, labio y/o paladar hendido.

## ABSTRACT

### EPIDMIOLOGY INCIDENCE, PREVALENCE AND RISK FACTORS ASSOCIATED TO CLEFT LIP AND PALATE IN MEXICO

**Background:** Oral-facial clefts comprise congenital malformations of oral-pharyngeal-nasal structures which produce development defects characterized by the absence of a complete fusion of the palatine crests. There is high prevalence and incidence worldwide, specifically in Mexico, where is reported as the most frequent anomaly of neck and head and most common congenital condition. **Objective:** to carry out a compilation of information on epidemiology, prevalence, incidence and risk factors related to cleft lip and palate in Mexico. **Materials and methods:** A literature revision was carried out using different databases and articles such as research, meta-analysis, clinical trials, and cohort studies were grouped according to thematic guidelines. Boolean operators AND and OR were used for advanced searches with five variables established and an Excel data extraction matrix. **Results:** 19 articles were included in the revision showing that prevalence for Mexico is within the 0.6% to 9.2% range; risk factors with highest association were use of folic acid and CLP family background with an OR of 4.0 and IC 95%. **Conclusions:** The highest prevalence was found in the eastern part of Aguas Calientes with 9.2% and the lowest was in northern Oaxaca with 0.6%. Highest incidence was in eastern Michoacan with 1.1% and lowest in northern Oaxaca with 0.2%. The risk factor with most associations in Mexico is the lack of folic acid, followed by family CLP history; the reported lesser factors were atmospheric contaminants, smoking and gender.

**Key words:** prevalence, epidemiology, incidence, risk factors, cleft lip and palate.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los defectos del desarrollo ocurren durante la embriogénesis (formación del feto). Entre estos defectos del desarrollo, se encuentran las hendiduras oro faciales, las cuales, comprenden malformaciones congénitas a nivel de las estructuras orofaringonasales producidas entre la cuarta y doceava semana de gestación.

La etiología de labio y paladar hendido (LPH) se asocia a múltiples factores genéticos y ambientales, denominados teratógenos; estos factores incluyen los físicos-químicos y biológicos o la combinación de ambos. En el labio y paladar hendido, se han reportado diversos factores como la exposición a radiación, la duración del baño, exposición a plaguicidas, herbicidas, fungicidas, así como el estado socioeconómico, el consumo de drogas, el consumo indiscriminado de antibióticos y antieméticos, deficiencias de vitamina A, riboflavina, ácido fólico; hipoxia, el uso de corticosteroides, y la ubicación geográfica, reportados como posibles causantes de las anomalías labio palatinas.

Según Sapp y colaboradores, el labio fisurado se define como “trastorno del desarrollo, caracterizado por un defecto en forma de cuña consecuencia de una ausencia de fusión de las dos partes del labio en una sola estructura “. (Zambrano, 2006)

Por otro lado, el paladar fisurado, el cual puede ocurrir en forma uni o bilateralmente, es definido como “defecto del desarrollo del paladar caracterizado por la ausencia de fusión completa de las dos crestas palatinas, produciéndose una comunicación con la cavidad nasal”. (Zambrano, 2006).

En las patologías anteriormente definidas, según las estructuras afectadas pueden ser clasificadas en: Labio Fisurado, Paladar Fisurado, Labio y paladar hendido unilateral, Labio y paladar hendido bilateral. Estas anormalidades involucran el cierre incompleto del labio (tejido blando), reborde alveolar, paladar duro y/o paladar blando. Asimismo, se pueden

clasificar según el grado de afectación el cual puede ser completo o incompleto, teniendo en cuenta su ubicación unilateral, bilateral o medial nasal.

Esta condición es más frecuente en el sexo masculino: los varones afectados siempre son mayor en relación con el sexo femenino; así, en Labio Fisurado aislado es de 1.5 hombres por una mujer, y en LPH es de dos hombres por cada mujer. Cuando hay un afectado con LPH, el riesgo familiar se incrementa dependiendo del grado de parentesco, de la gravedad de la afectación y del sexo. Cuando es unilateral, el riesgo de recurrencia para un nuevo embarazo es de 2.7%; cuando es bilateral, el riesgo se incrementa a 5.4%. China presenta la más alta prevalencia de hendiduras orales: la incidencia varía de 1.2/1,000 a 30.7/10,000 (1.2-3.07/1,000).

Por otro lado, en México, Angulo y colb, en un estudio poblacional 2009-2010 reportó una prevalencia de malformaciones congénitas (MC) en nacidos vivos y muertes fetales de 73.9 por 10,000 nacimientos (7.39/1,000); el LH + LPH se encontró entre las principales MC en recién nacidos, con una prevalencia de 4.9 por 10,000 nacimientos vivos y muertos (0.49/1,000). En otro trabajo de la misma base poblacional, de los años 2008-2012, la prevalencia fue de 5.8 por 10.000 nacidos vivos (0.58/1,000)

Según Contreras en el 2017, reportó la tasa de prevalencia en México, con una prevalencia para LPH de 2,300 y 2,600 nuevos pacientes cada año, siendo la primera malformación congénita más común en México. Por lo cual, la presente investigación tiene como propósito realizar una revisión temática sobre epidemiología, prevalencia, incidencia y factores de riesgo relacionados con labio y/o paladar hendido en la población mexicana.

## 2. ANTECEDENTES

Las malformaciones congénitas (MC) son una causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; estas se definen como anomalías estructurales o funcionales presentes al nacimiento que producen una discapacidad física y/o mental y, en algunos casos, la muerte. Pueden clasificarse como menores o mayores; las últimas producen manifestaciones importantes en las áreas biológica, psicológica y social del individuo. (Philip Sapp et al., 2004)

La frecuencia reportada de MC mayores oscila entre 2 y 3% en nacidos vivos a nivel internacional. De las MC mayores, el labio hendido con o sin paladar hendido es evidente a la observación clínica y puede ocurrir en forma aislada o como parte de síndromes de etiología diversa; es, además, la MC de mayor prevalencia. El labio hendido aislado (LH) y el asociado con paladar hendido (LPH) se consideran una misma entidad desde el punto de vista embriológico y genético, no así el paladar hendido aislado (PH). (Weiss et al., 1987)

Existe una variabilidad fenotípica importante entre los individuos afectados; la evidencia apoya la hipótesis de que este tipo de MC resulta de interacciones complejas genéticas y ambientales, así como de factores epigenéticos y de estilo de vida. El desarrollo de la cara se inicia en la cuarta semana, cuando las células de la cresta neural migran para formar los primordios faciales; se puede afectar el crecimiento, la migración, la diferenciación y las apoptosis celulares. El labio se cierra a los 35 días de vida intrauterina; cuando esto no ocurre, se puede alterar la fusión de los procesos palatinos, que completan su unión hacia la octava o novena semanas. El LH aislado puede ser unilateral (en el 80% de los casos) o bilateral (en el 20%). El LPH bilateral ocurre en el 25% de los casos; cuando es unilateral, el lado izquierdo se afecta en el 70%. La prevalencia al nacimiento de LPH varía sustancialmente entre los distintos grupos étnicos y zonas geográficas; ocurre aproximadamente en 1/1,000, con un rango de 0.7 a 1.3 (10/10,000, rango 7-13/10,000). Los casos no sindromáticos constituyen el 70% (Coiffman en 1986)

Fogh-Anderson, en 1942, fue el primero en asociar los factores genéticos con las hendiduras orofaciales; se encontraron que los alelos 4 y 3 del gen MSX1 tenían asociación estadística con la presencia de LPH en una población de México en el año de 1987 (Kennet et al., 1987)

Asimismo, en México en el año 2005 la OMS reportó una tasa de 17.29 por 10 000 IC (13.29 a 22.31) La mayoría de estos pacientes fueron tratados en el Hospital Infantil, del Instituto Materno Infantil del Estado de México, (IMIEM), con un promedio de 189 pacientes por año. Por otro lado, en el año 2011 se realizó un seguimiento en población mexicana, en varios estados del país. Durante el período estudiado se presentaron 10.573 nuevos casos de LPH (promedio de 1.510,43 por año). Los estados con mayor tasa de LPH (x 1.000 nacidos) fueron: en 2003~ Distrito Federal (1,76), en 2004 Jalisco (2,62), en 2005 Oaxaca (1,66), en 2006 Estado de México (1,29), en 2007, 2008 y 2009 Jalisco (2,17, 2,92 y 1,99, respectivamente). Los varones fueron los más afectados ( $p < 0,05$ ). Las variables correlacionadas positivamente a las tasas de LPH fueron: población total, residuos sólidos, esperanza de vida, sólidos urbanos; y negativamente: porcentaje de consumidores altos de alcohol y abuso o dependencia de alcohol. (Gonzales et al., 2011)

De manera consiguiente, un estudio del año 2012 afirmó que, el 64.1% de pacientes con LPH eran hombres, el peso al nacimiento tuvo un promedio de 2,700 gramos, la edad gestacional promedio fue de 37.5 semanas, y la mayoría de las madres fueron multigestas, con un rango de edad entre los 18 y 35 años, con antecedentes positivos a toxicomanías, ingesta de medicamentos y con hijos previos con el mismo defecto. (Ayala et al., 2012)

Con respecto a lo anterior, se concluye que, en la población mexicana no se conoce claramente la situación del LPH sin embargo es un defecto importante para esta población y que requiere tratamiento especializado, así como profundizar en los factores de riesgo que pueden ser predominantes: como madres multigestas, con periodo intergenésico corto, con antecedentes de hijos previos con el mismo defecto, además de tabaquismo positivo; no hubo relación en la asociación a embarazo múltiple y consanguinidad. Todo lo anterior justifica la importancia de realizar revisar la información disponible en las diferentes bases de datos para conocer mejor el comportamiento de estas patologías. (Contreras et al., 2012)

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con González y colaboradores en 2006, estimaron que “la prevalencia de labio y/o paladar hendido en México es la segunda malformación congénita más común”. Las variables de prevalencia, incidencia y factores de riesgo están entrelazadas para labio y/o paladar hendido, Angulo en 2017 las clasifica como hendidura oro facial típicas (OFC), las cuales incluyen el labio y/o paladar hendido como una patología de origen multifactorial y la anomalía oro facial más frecuente.

Desde la perspectiva epidemiológica, el labio y/o paladar hendido representa un problema de salud buco dental, las frecuencias que se dan para estas malformaciones son variables, desde 1 en 1.000 nacimientos según ascendencia, ubicación geográfica, edad materna, exposiciones prenatales y estado socioeconómico, incluyen factores ambientales tales como: Uso de vitaminas, nutrición, acceso a la atención médica, enfermedades en el efecto madre y/o teratógeno de su tratamiento y riesgo de estilo de vida factores tales como fumar o el consumo de alcohol, drogas ilícitas, exposiciones a enfermedades agudas durante el embarazo, hipertensión, diabetes, anemia, amenaza de aborto, medicamentos recetados. Los defectos que surgen de malformaciones como labio y/o paladar hendido en los niños tienen una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con los niños sin labio y/o paladar hendido, se estima que el gasto en salud, fue ocho veces mayor en comparación con los niños sin estos defectos ya que estos pacientes necesitan un equipo multidisciplinario y esto representa una carga para el sistema de salud, al igual que para los hogares. (Acuña 2011, González 2009, Corona 2018, Angulo y colaboradores en el 2017.)

Angulo en 2017 calculo la tasa de prevalencia de labio y/o paladar hendido en México siendo esta la más alta de 13.1 por cada 10.000 nacidos, siendo esta una de las primeras anomalías congénitas más comunes en este país.

Se evaluó la incidencia en México teniendo como resultado alrededor de 1.1 a 1.39 por cada 1.000 nacidos, ocupando el primer lugar entre las anomalías congénitas. El estado de Jalisco es reconocido como uno de los lugares con la mayor prevalencia de labio y/o paladar hendido

en México, por lo tanto es importante evaluar la prevalencia y factores de riesgo, y poder trabajar más en la prevención a nivel regional. Corona-Rivera 2018, Angulo castro 2017.

Angulo y colaboradores en el 2017 determinaron la prevalencia con todos los bebés nacidos en Culiacán- Sinaloa, México con labio y/o paladar hendido estos fueron evaluados prospectivamente por un genetista clínico, y se clasificaron sindrómicos (con una o más malformaciones importantes en otros sistemas) y no sindrómicos, la prevalencia se estima dividiendo la cantidad de bebés con labio y/o paladar hendido, por el número de bebés nacidos vivos.

A través de diversos estudios epidemiológicos, autores han observado que el ácido fólico además de prevenir ciertos defectos del nacimiento, también actúa como un factor protector para la prevalencia de labio y/o paladar hendido. (González 2002, Ferrero y col 2004, Contreras 2006).

Acuña-González en el 2011 resalta otros factores de riesgo, igualmente otra característica epidemiológica de labio y/o paladar hendido es la ocurrencia conjunta con otros defectos del nacimiento. Siendo su incidencia marcada en términos de ubicación geográfica, sexo del paciente e incide del lado izquierdo que en el derecho

Corona en el 2018 evalúa los factores de riesgo donde incluye las semanas de gestación, información demográfica, perinatal incluidas: antecedentes familiares a través de tres generaciones, edad materna y paterna (años), bajo nivel socioeconómico, nivel educativo de las madres, residencia urbana, inadecuado cuidado prenatal, peso de la madre (sobrepeso, bajo peso, obesidad),

La evidencia para la etiología afirma que la genética incluye una frecuencia elevada de agregación familiar y una mayor tasa de concordancia en gemelos mono cigotos, así como un número creciente de múltiples genes participantes tales como IRF6, MAFB, ARHGAP29, VAX1, PAX7, entre otros, aparte de esto, exposiciones a varios factores de riesgo ambientales o maternos. (Angulo 2017, Corona 2018).

Sanchit en el 2017 afirma que la “La etiología y la patogenia exactas de la hendidura media del esqueleto facial no se conoce, ninguna de las teorías de los diferentes autores ha podido describir el razonamiento exacto”. Ya que no hay estudios que tengan esta información.



No existe actualmente un estudio que recopile y analice la información de LPH en México, por tal motivo el propósito de este estudio es la recopilación de información en México sobre epidemiología incidencia, prevalencia y factores de riesgo de labio y/o paladar hendido en este país, dado que es una de las malformaciones faciales más comunes, por ello es de gran importancia la vigilancia epidemiológica de estas malformaciones del nacimiento ya que permiten identificar las variables que determinan la presencia de este defecto oro facial y poder realizar intervención para modificarlas y así poder reducir la incidencia de este tipo de defectos.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En el presente artículo se realizará una recopilación de la información que hasta la fecha se tiene de artículos e investigaciones indexados sobre labio y paladar hendido en México, se describirá los resultados y conclusiones que los investigadores han sustentado y las razones que se han tenido para no determinar una sola causa. El labio paladar hendido ha sido una problemática que se ha visto desde la antigüedad, tanto en países desarrollados como subdesarrollados, es un problema que adquiere relevancia pero que a un no se ha determinado cuales son las variables que conllevan a la incidencia por lo cual o se han contrarrestado para minimizar dicha problemática.

Uno de los propósitos del artículo es analizar la prevalencia en México, siendo una de las más altas, afectando alrededor del mundo entre 0.5 a 3 por cada 10.000 nacidos según Acuña G, colaboradores en el 2017; se quiere explorar y conocer cuáles son las variables más notables y sus posibles causas. México se ha convertido en el país donde se nombra una alta incidencia, pero a pesar de esto las investigaciones no confluyen en un solo sentido para poder contrarrestar las variables y así poder minimizar este defecto anatómico, pero con consecuencia y secuelas a nivel psicológico en los niños que presentan esta malformación.

Entre los diferentes estados y provincias de México se encuentran diferencias significativas en cuanto a la incidencia, prevalencia y factores de riesgo relacionados con labio y/o paladar hendido, entre estos se encuentran el Estado de Campeche, Estado de Hidalgo, Ciudad de Pachuca de Soto, Ciudad Mérida (Yucatán), Estado de Sinaloa, Estado de Campeche, Estado de Morelos, Ciudad y municipio de Guadalajara.

A pesar de la magnitud de la problemática, es factible que este estudio no llegue a respuestas concretas, ya que existen diferencias entre regiones de un mismo país, aunque es más factible llegar a entender la complejidad de la situación en este país.

Por este hecho se considera importante comprender esta problemática ya que nos permita conocer y analizar la situación actual de este país, sirviendo como modelo de análisis para otros países, esto permite entender la situación de una malformación como labio y/o paladar

hendido más acentuado al clínico, también dando cabida al inicio de otras investigaciones, entre muchas posibilidades que se dan a partir de una revisión temática.

## 5. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

- Realizar una revisión narrativa sobre la incidencia y-o prevalencia y factores de riesgo asociados con la presencia de labio y-o paladar hendido en la población mexicana reportados en la literatura.

### **Objetivos específicos:**

- Identificar la incidencia y/o prevalencia de labio y/o paladar hendido en México, sus Estados, Ciudades o Poblaciones.
- Identificar los diferentes factores de riesgo en los diferentes estados o regiones de México.

## 6. METODOLOGÍA DEL PROYECTO

a. **Tipo de Estudio:** Revisión narrativa

b. **Método:**

Artículos indexados en bases de datos científicas, elementos picos: problema (Labio y/o paladar hendido), intervención (epidemiología incidencia y/o prevalencia y factores de riesgo), Outcome (relacionados en labio y/o paladar hendido), se estableció pregunta de intervención: ¿Cuál es la epidemiología incidencia y/o prevalencia y factores de riesgo relacionados con labio y/o paladar hendido en México?, Cinco variables: Prevalencia, Incidencia, Factores de riesgo, Labio y/o paladar hendido, México. Consultaron bases de datos: MeSH, DeSC, PUBMED. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión, tipos de estudio consultados: Metanálisis, ensayos clínicos, estudio de cohorte; búsqueda solo de estudio en humanos.

### 1. Pregunta orientadora de la revisión

¿Cuál es la incidencia y-o prevalencia y factores de riesgo relacionados en la población mexicana con labio y-o paladar hendido?

### 2. Estructura de la revisión

Teniendo en cuenta la pregunta, se establece la estructura la revisión de acuerdo a las temáticas que se van a desarrollar

- Geografía
- Riesgo de factores ambientales
- Educación
- Programas en gestantes
- Alimentación
- Factores socioeconómicos
- Número de casos nuevos LPH
- Características genéticas
- Tipo de hendidura oro facial
- Estudio en Humanos

### 3. Búsqueda de información:

#### a. Selección de palabras claves por temática

Se definen las variables para cada temática a ser tratada en la revisión a partir de las de las cuales se establecen las palabras claves para poder elaborar estrategias de búsqueda de cada una de las temáticas propuestas: definición de los términos Mesh, Decs y Sinónimos o términos relacionado para lo cual se diligenciará. Tabla 1

<b>Tabla 1. SELECCIÓN DE PALABRAS CLAVES:</b>		
<b>Variable</b>	<b>Palabras claves</b>	
<b>Prevalencia</b>	Palabra/termino clave	Prevalencia
	Términos [MeSH] ingles	Prevalence
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Prevalencia Coeficientes de prevalencia Encuestas de prevalencia Estudios de prevalencia Tasa de prevalencia Razón de prevalencia
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Prevalence Predominance Preponderance Preeminence Superiority supremacy
<b>Incidencia</b>	Palabra/termino clave	Incidencia
	Términos [MeSH] ingles	Incidence
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Incidencia Coeficiente de incidencia

		Tasa de incidencia Estudios de incidencia
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Incidence Influence Effect Consequence Result Scope Repercussion Event Occurrence Fact Incident Idea secondary fact circumstantial matter
<b>Factores de riesgo</b>	Palabra/termino clave	Factores de Riesgo
	Términos [MeSH] ingles	Risk factor
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Factor de riesgo
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Risk factor cause circumstance agent element component beginning coefficient

		attorney danger contingency
<b>Labio y-o paladar hendido</b>	Palabra/termino clave	Labio y/o paladar hendido
	Términos [MeSH] ingles	Cleft palate lip
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Labio leporino
	Sinónimos o términos no MeSH encontrados en el menú de PUBMED	Harelip cleft lip lebruno lip cleft palate opening of the roof of the mouth hare lip

Tabla 1. Selección de palabras claves, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

### **b. Estrategia de búsqueda**

Se lleva a cabo la estrategia de búsqueda con base en las palabras clave, términos Mesh, Decs y Sinónimos o términos relacionados que se muestran en la Tabla 1. Se realiza una búsqueda para cada variable de la temática, en este caso: prevalencia, incidencia, factores de riesgo y labio y/o paladar hendido, utilizando operadores booleanos como AND y OR con el fin de desarrollar la búsqueda de manera lógica y específica. Tabla 2.



**Tabla 2. ESTRUCTURACIÓN DE ESTRATEGIA DE BUSQUEDA**

#1: (prevalence) AND (incidence)
#2: (prevalence) AND (risk factor)
#3: (prevalence) AND (cleft palate)
#4: (prevalence) AND (Mexico)
#5: prevalence) AND (incidence) AND (risk factor)
#6: ((prevalence) AND (incidence) AND (cleft palate)
#7: ((prevalence) AND (incidence) AND (México)
#8: ((prevalence) AND risk factor) AND (cleft palate)
#9: ((prevalence) AND risk factor) AND (México)
#10: ((prevalence) AND cleft palate) AND (México)
#11: (incidence) AND (risk factor)
#12: (incidence) AND (cleft palate)
#13: (incidence) AND (México)
#14: (risk factor) AND (cleft palate)
#15: (risk factor) AND (México)
#16: (cleft palate) AND (México)
#17: ((incidence) AND risk factor) AND (México)
#18: ((incidence) AND cleft palate) AND (México)

Tabla 2. Estructuración de estrategia de búsqueda, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

### **c. Resultados de la aplicación de la estrategia de búsqueda**

Se preseleccionan los artículos que podrían utilizarse en la revisión, por el título/abstract, luego de realizar las búsquedas para cada una de las variables, se muestran la cantidad de artículos encontrados con los diferentes algoritmos como se observa. Tabla 3.

<b>Tabla 3. REPORTE DE RESULTADO DE ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA PUBMED</b>			
<b>Búsqueda</b>	<b>Algoritmos</b>	<b>Cantidad de artículos encontrados</b>	<b>Cantidad por título y/O abstract</b>
#1	(prevalence) AND (incidence)	2168114	1168114
#2	(prevalence) AND (risk factor)	597485	397485
#3	(prevalence) AND (cleft palate)	2972	1702
#4	(prevalence) AND (Mexico)	24533	22500
#5	prevalence) AND (incidence) AND (risk factor)	559197	459876
#6	((prevalence) AND (incidence) AND (cleft palate)	2585	1239
#7	((prevalence) AND (incidence) AND (México)	22370	17654
#8	((prevalence) AND risk factor) AND (cleft palate)	649	356
#9	((prevalence) AND risk factor) AND (México)	5855	832
#10	((prevalence) AND cleft palate) AND (México)	45	28
#11	((incidence) AND cleft palate) AND (México)	48	18

Tabla 3. Reporte de resultado de estrategia de búsqueda para PUBMED, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

#### d. Preselección de artículos por temática

Se copian los abstract preseleccionados en la búsqueda final de cada variable. Tabla 4.

<b>Tabla 4. ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS EN PUBMED</b>	
	#4- #9
	((Risk factors) OR (LIP PLATE TENDED) AND MEXICO; (LIP SOLD PLATE) OR (MEXICO))
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coiffman. F. Texto de cirugía plástica, reconstructiva y estética. La Habana: Editorial Científico-Técnica: 1986.</li><li>• Zambrano MA, López J, López M, Rojas N. Estudio comparativo del análisis cefalométrico posteroanterior de padres con hijos con labio y/o paladar hendido no sindrómico y de padres con hijos sin hendidura. Ustasalud 2006; 5: 15 - 25.</li><li>• Corona-Rivera JR, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Olvera-Molina S, Orozco-Martín MA, et al. Prevalence of orofacial clefts and risks for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in newborns at a university hospital from West México. Congenit Anom (Kyoto). 2018 Feb 19. doi: 10.1111.</li><li>• Pons-Bonals A, Pons-Bonals L, Hidalgo-Martínez SM, Sosa-Ferreyra CF, et al. Clinical-epidemiological study in children with cleft lip palate in a secondary-level hospital. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017 Mar - Apr; 74(2):107-121.</li><li>• Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, González-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, et al. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in México: A Case-Control Study. Iran J Otorhinolaryngol. 2017 Jul; 29(93):189-195.</li></ul>

- Contreras-Acevedo Fde M, Medina-Solís CE, Martínez-Mendoza SA, Pontigo-Loyola AP, Estrada-Meráz HA, Escoffié-Ramírez M, et al. Incidence of cleft lip and palate in the General Hospital Dr. Aurelio Valdivieso of Oaxaca, México, between 2008 and 2010. *Cir Cir.* 2012; 80(4):339-44.
- Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffie-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona Mde L, 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(3):381-91.
- González-Osorio CA, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Casanova-Rosado JF, Escoffié-Ramírez M, Corona-Tabares MG, et al. Ecologic study in México (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, Socioeconomic and pollution factors. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jun; 74(6):377-87.
- González BS, López ML, Rico MA, Garbuño F, et al. Oral clefts: a retrospective study of Prevalence and predisposal factors in the State of México. *J Oral Sci.* 2008, 50(2):123-9.
- Blanco- Davila F, et al. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of México: a 10 – year study. *J Craniofac Surg.* 2003 Jul; 14(4):533-7.
- Medina-Carrillo L, Rivas-Solis F, Fernández-Argüelles R. et al. Risk for congenital malformations in pregnant women exposed to pesticides in the state of Nayarit, México. *Ginecol Obstet Mex.* 2002 Nov; 70:538-44.

- Pérez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, Angulo-Castellanos E, Nario-Castellanos JG, et al. The prevalence and risk factors of cleft Lip and cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993, 50(2):110-3.
- Alfaro-Alfaro N, Angulo-Castellanos E, Nario-Castellanos JG. Et al. The prevalence and risk factors of cleft lip And cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993 Feb; 50(2):110-3.
- Weiss KM, Georges E, Aguirre A, Francis JG, Ruiz R, Luna TR, et al. Cleft lip/palate in Mayans of the state of Campeche, México. *Hum Biol.* 1987 Oct; 59(5):775-83.
- Velásquez B, Gallardo J, Acevedo S, Ramírez J, Benavides J, Camargo L, Cervantes L, Martínez A, Guzmán M. Major craniofacial defects, Mexico. *Rev Invest Clin.* 2012; 64(5): 420-428.
- Ibarra-Arce A, Albavera-Giles T, Zavaleta-Villa B, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Peña L, Sierra-Romero M del C, et al. MSX1 gene polymorphisms in Mexican patients with non-syndromic cleft lip/palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngologist.* 2016; 90:119–24.
- Estandia-Ortega B, Velázquez-Aragón JA, Alcántara-Ortigoza MA, Reyna-Fabian ME, Villagómez-Martínez S, González-del Angel A. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms and gene-environment interaction analysis in non-syndromic cleft lip/palate. *Eur J Oral Sci.* 2014; 122(2):109–13.

- Gasca-Sanchez FM, Santos-Guzman J, Elizondo-Deñaz R, Mejia-Velazquez GM, Ruiz-Pacheco C, Reyes-Rodriguez D, et al. Spatial clusters of children with cleft lip and palate and their association with polluted zones in the monterrey metropolitan area. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(14).
- González-Osorio CA, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Casanova-Rosado JF, Escoffié-Ramírez M, Corona-Tabares MG, et al. Ecologic study in México (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, Socioeconomic and pollution factors. An Pediatr (Barc). 2011 Jun; 74(6):377-87.

Tabla 4. Artículos preseleccionados en PUBMED, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

### **Criterios de selección e inclusión de artículos para elección final de artículos por temática**

Los artículos preseleccionados fueron obtenidos en texto completo y fueron finalmente seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- Artículos que contengan información e indagación sobre labio y/o paladar hendido en México.
- Población Mexicana que presenta labio y/o paladar hendido.
- El defecto era de origen no – sindrómico y sindrómico.
- Estudios e investigaciones de labio y/o paladar hendido en México

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Artículos de labio y/o paladar hendido en otro país diferente a México.
- Investigaciones de labio y/o paladar hendido en otro país diferente a México.

## **7. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE INFORMACIÓN DE ARTÍCULOS POR TEMÁTICA**

En una tabla de Excel se extrajo la información de manera sistemática de los artículos seleccionados, considerando las siguientes variables: Autores/ Año / país, Tipo de estudio /n-muestra /criterios selección (inclusión y exclusión), Grupos de estudio o intervención, Indicador de resultados

### **Proceso estructuración de artículo**

La Redacción del artículo se hará siguiendo las normas y estilo para artículos de revisión del tema, acorde a las instrucciones de la guía para la estructura básica de un artículo de revisión narrativa.

## 8. RESULTADOS

Se realizó una revisión de literatura en los motores de búsqueda Google y Google Académico y en las bases de datos pubmed, Medline y COCHRANE sin restricción de año. En la búsqueda realizada en Medline Pubmed se encontraron 48 artículos de los cuales 28 cumplieron los criterios de inclusión, y fueron los artículos incluidos como evidencia. (Ver Figura 1)

**Figura 1.** Protocolo de selección de artículos para revisión

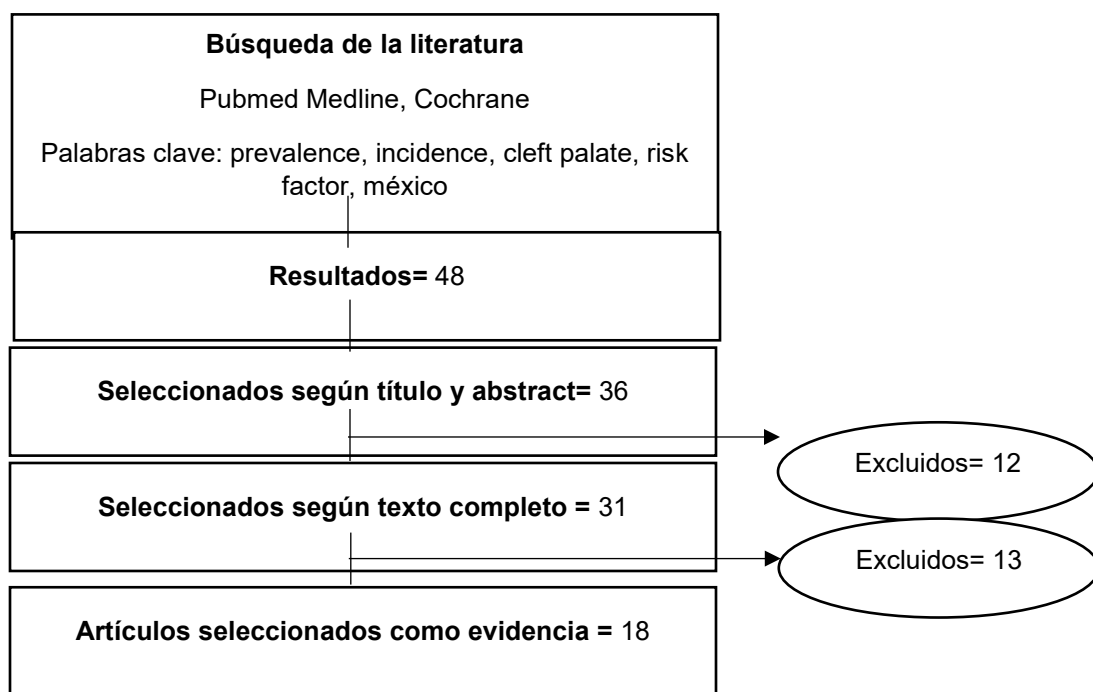


Figura 1. Protocolo de selección de artículos para revisión, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Los artículos seleccionados por título y abstract fueron 36, a partir de estos fueron excluidos 12 artículos ya que no se encontraron en texto completo y no fue posible su extracción de datos completa. Posteriormente, se seleccionaron 31 artículos según texto completo y, a partir de estos se incluyeron 18 como evidencia y se excluyeron 13 ya que no cumplían con los criterios de selección previamente descritos.



En los 18 artículos seleccionados, se encontró información de los 26 estados que conforman México: 5 artículos correspondían a la zona norte de México que comprende los estados de Morelos, Zacateca, Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Tabasco, Chiapas, Campeche, Yucatán, Quintana Roo. 4 artículos a la zona oeste que abarca los estados de Michoacán, Jalisco, Guanajuato, San Luis de Potosí, Tamaulipas, Aguas Calientes y Nayarit , 4 de la zona este que incluye los estados de Nuevo León, Coahuila, Durango, y 5 de la zona sur comprendiendo los estados de Baja California Sur, Baja California, Chihuahua, Sonora y Sinaloa.(ver tabla 5)

**Tabla 5. Distribución de artículos seleccionados por zonas y estados de México para prevalencia**

Zona	Estados	Artículos	
		Numero	Autor/ año (ref)
<b>Norte</b>	Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Tabasco, Chiapas, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Morelos y Zacatecas	5	Gómez et al.2008 (18); Acuña et al. 2011 (6); Contreras et al. 2012 (1); Ramírez et al. 2012 (14); Pons et al.2016 (2)
<b>Este</b>	Nuevo León, Coahuila, Durango	4	González et al. 2008 (9); Ortega et al. 2014 (7); Velásquez et al. 2016 (15); Angulo et al.2017 (3)

<b>Oeste</b>	Michoacán, Jalisco, Guanajuato, San Luis de Potosí, Tamaulipas, Aguas Calientes y Nayarit	4	Weiss et al. 1987 (17); González et al. 2011 (12); Ibarra et al. 2016 (4); Pons et al. 2016 (8)
<b>Sur</b>	Baja California Sur, Baja California, Chihuahua, Sonora y Sinaloa	5	Feliciano 2003 (5); Serrano et al. 2009 (17); Acuña et al. 2011 (6); Ludwing et al. 2014 (13); Gasca et al. 2019 (14)
<b>Total México</b>	26 estados	18 artículos	

Tabla 5. Distribución de artículos seleccionados por zonas y estados de México para prevalencia, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Tabla 6. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona oeste.**

REF	AÑO	AUTOR	n: TAMAÑO DE MUESTRA	VENTANA DE TIEMPO	PREVALENCIA	NUMERO DE CASOS	INCIDENCIA
16	1987	Weiss et al.	117	1987-1990	1.9%	117	NR

12	2011	González et al.	230	2003 a 2009	Michoacán (4.7%) Jalisco (2.6%) Guanajuato (6.2%) con un IC del 95%	Se presentaron en la zona oeste de México un total de 10.573 (promedio de 1.510,43) nuevos casos de LPH	Michoacán 1.1 Jalisco 0.8 Guanajuato 1.0
4	2016	Ibarra et al.	213	2009-2011	Aguas Calientes (9.2%) y Ciudad de México (7.3%) con un IC del 95%	102	Aguas Calientes 1.0 Ciudad de México 0.9
8	2016	Pons et al.	85	2011-2014	San Luis de Potosí (3.9%) y Tamaulipas (5.0%) con un IC del 95%	100	San Luis de Potosí 1.1 Tamaulipas 1.9

\* Por cada 1,00 habitantes. Tabla 6. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona oeste, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Figura 2. Prevalencia de LPH para los estados zona oeste México**

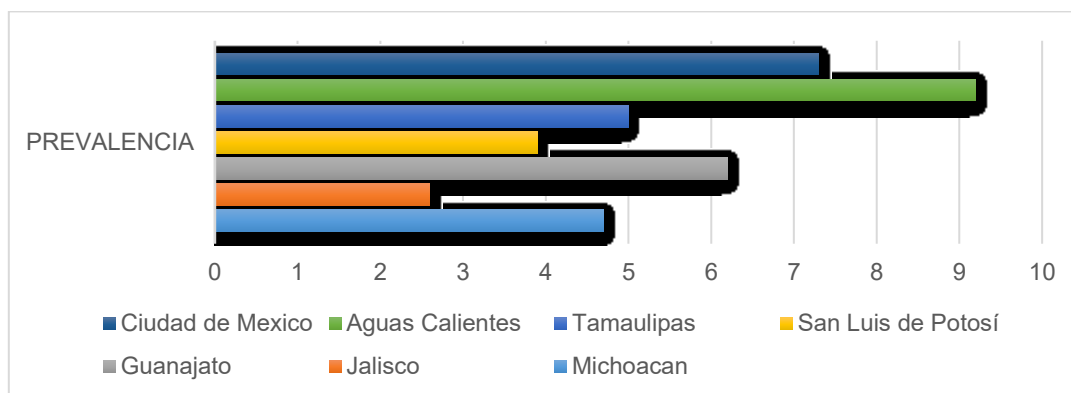


Figura 2. Prevalencia de LPH para los estados zona oeste México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para la zona oeste se encontraron un total de 4 artículos, los cuales reportan un número de casos total de 10.573 para el año 2009. En cuanto a la prevalencia, es reportada entre un 7.3-2.6%; el estado con mayor prevalencia de LPH reportado fue el estado de Aguas Calientes con un 9.2%, seguido de Ciudad de México con un 7.3%, Guanajuato con un 6.2%, Tamaulipas con 5.0%, Michoacán con 4.7% San Luis de Potosí con un 3.9% y por último el estado de Jalisco con un 2.6%. La incidencia varía entre 0.8-1.9.

**Tabla 7. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona este.**

REF	AÑO	AUTOR	n: TAMAÑO DE MUESTRA	VENTANA DE TIEMPO	PREVALENCIA	INCIDENCIA
9	2008	Gonzales et al.	835, 504 niños y 331 niñas	2006-2007	Nuevo León 2.6% con un IC del 95%	Nuevo León 1.1

7	2014	Ortega et al.	370	2011-2013	Nuevo León 2.2% con un IC del 95%	Nuevo León 1.0
15	2016	Velásquez et al.	133	2013-2015	Durango 4.0% con un IC del 95%	Durango 0.8
3	2017	Angulo et al.	24 casos y 24 controles	2010-2015	Coahuila 6.4% y de Durango 4.8% con un IC del 95%	Coahuila 1.0 Durango 0.9

\* Por cada 1,00 habitantes. Tabla 7. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona este, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Figura 3. Prevalencia de LPH para los estados zona este México**

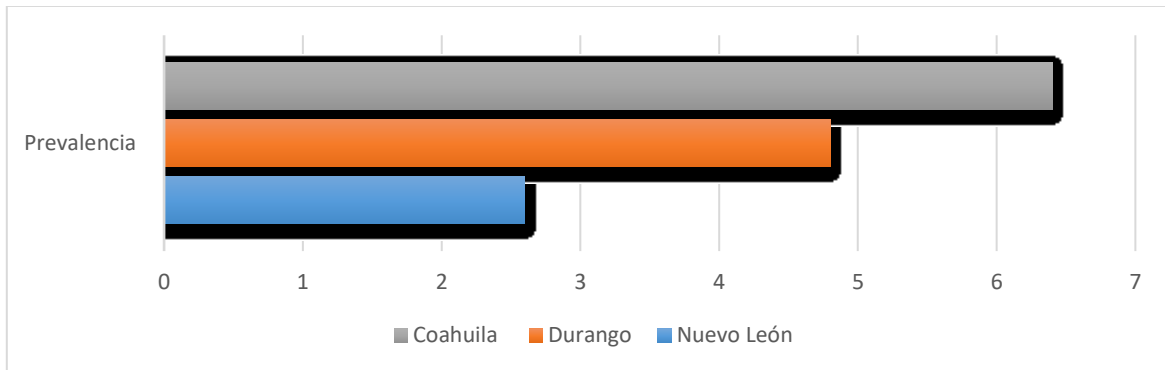


Figura 3. Prevalencia de LPH para los estados zona este México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para la zona este se encontró un total de 4 artículos. En cuanto a la prevalencia, es reportada entre un 6.4%-2.6%; el estado con mayor prevalencia de LPH reportado fue en el estado de Coahuila con un 6.4% seguido de Durango con un 4.8%, y por último el estado de Nuevo León con un 2.6%. La incidencia, varía entre 0.8-1.0.

**Tabla 8. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona norte.**

REF	AÑO	AUTOR	n: TAMAÑO DE MUESTRA	VENTANA DE TIEMPO	PREVALENCIA	INCIDENCIA	NUMERO DE CASOS
18	2008	Gómez et al.	NR	2005-2007	Oaxaca (0.6%) con un IC del 95%	Oaxaca 0.2	208
6	2011	Acuña et al.	416	2002-2004	Zacateca 3.0% IC 95%	Zacateca 0.8	De los 208 casos, 109 tenía labio leporino con paladar hendido, distribuido de la siguiente manera: 75 con labio fisurado izquierdo, 52 con labio leporino bilateral, 42

							con labio fisurado derecho. El porcentaje de paladar hendido secundario fue de 13.
5	2012	Contreras et al.	Nacidos vivos: 24,043	2008-2010	Morelos (5.2%), Zacateca (3.5%) con un IC del 95%	Morelos 1.0 Zacateca 0.9	370
14	2012	Ramírez et al.	152 mujeres embarazadas	2008	Morelos 5.2% IC 95%	Morelos 1.0	35 mujeres fueron reportadas con casos de LPH a las 5 semanas de gestación.
2	2016	Pons et al.	85	2011-2014	Puebla (6.0%) con un IC del 95%	Puebla 1.2	100

\* Por cada 1,00 habitantes. Tabla 8. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona norte, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Figura 4. Prevalencia de LPH para los estados zona norte México**

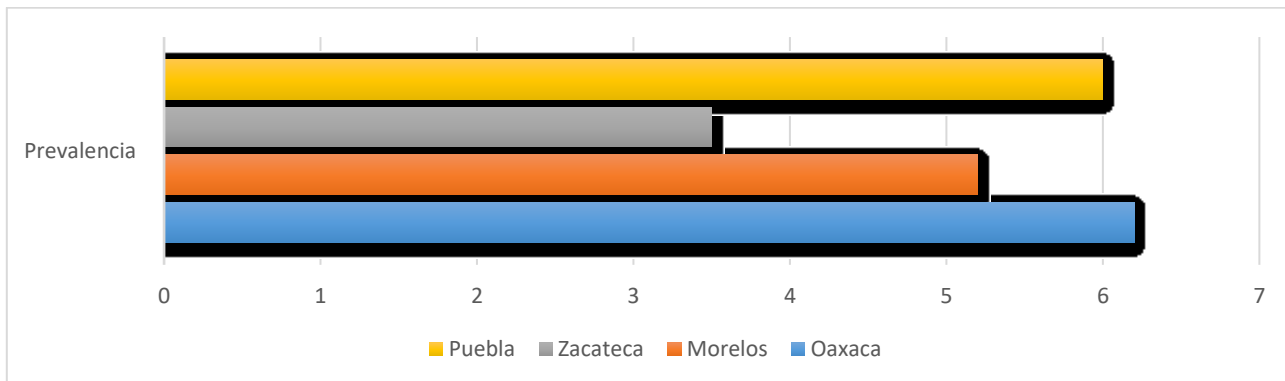


Figura 4. Prevalencia de LPH para los estados zona norte México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para la zona norte se encontraron un total de 5 artículos los cuales reportan un número de casos total de 208 para el año 2011. En cuanto a la prevalencia, es reportada entre un 6.2%-3.5%; el estado con mayor prevalencia de LPH reportado fue el estado de Oaxaca con un 6.2%, seguido de Puebla con un 6.0%, Morelos 5.2%, y por último el estado de Zacateca con un 3.5%. La incidencia varía entre 0.2-1.2.

**Tabla 9. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona sur.**

REF	AÑO	AUTOR	n: TAMAÑO DE MUESTRA	VENTANA DE TIEMPO	PREVALENCIA	INCIDENCIA	NUMERO DE CASOS
5	2003	Feliciano	10.843	1990- 1999	Baja California Sur (3.4%) Baja California	Baja California 0.7	Se encontraron 366 casos



					(3.2%) con un IC del 95%		de paladar hendido en el conjunto de datos.
<b>17</b>	2009	Serrano et al.	NR	NR	Chihuahua (4.8%) con un IC del 95%	Chihuahua 0.9	382
<b>1</b>	2011	Acuña et al.	208	2002-2004	Sonora (3.5%) con un IC del 95%	Sonora 0.8	211
<b>13</b>	2014	Ludwig et al.	153	NR	Chihuahua 4.8% IC 95%	Chihuahua 0.9	36 se reportaron en el lado derecho, 40 ocurrieron en el lado izquierdo y 18 fueron bilaterales.
<b>14</b>	2019	Gasca et al.	333	2010-2015	Sinaloa (3.6%) con un IC del 95%.	Sinaloa 0.8	204

\* Por cada 1,00 habitantes. Tabla 9. Prevalencia o número de casos de LPH reportado para los estados de zona sur, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Figura. 5 Prevalencia de LPH para los estados zona sur México**

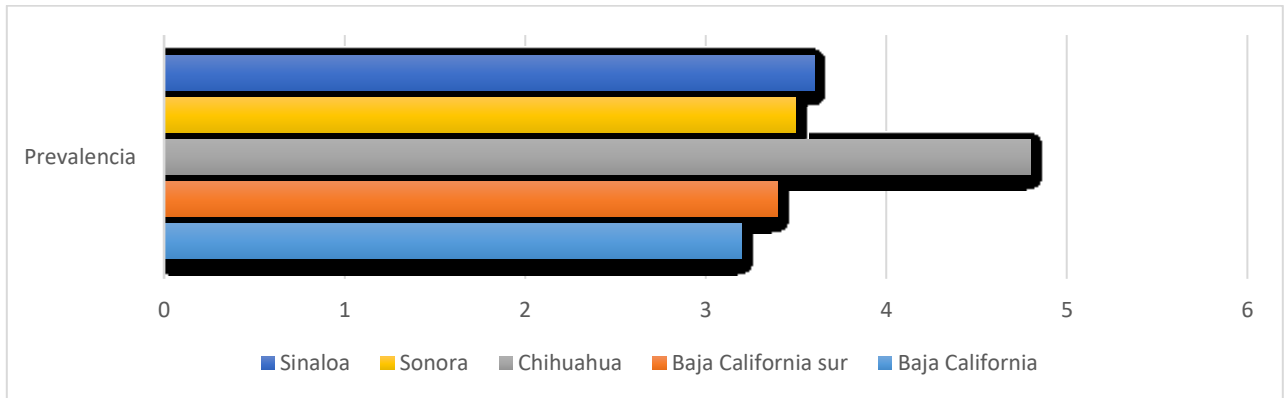


Figura 5. Prevalencia de LPH para los estados zona sur México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para la zona sur se encontraron un total de 5 artículos los cuales reportan un número de casos total de 366 para el año 2003. En cuanto a la prevalencia, es reportada entre un 4.8-3.2%; el estado con mayor prevalencia de LPH reportado fue el estado de Chihuahua con un 4.8%, seguido de Sinaloa con un 3.6%, Sonora 3.5%, Baja California Sur 3.4%, y por último el de Baja California con un 3.2%. La incidencia varía entre 0.7-0.9.

**Tabla 10. Factores de riesgo para LPH reportados en los estados de México**

Zona	Estados	Artículos	
		Numero	Autor/ año (ref)
<b>Norte</b>	Puebla, Veracruz, Guerrero, Oaxaca, Tabasco, Chiapas, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Morelos y Zacatecas	4	Gómez et al.2008 (18); Acuña et al. 2011 (6); Contreras et al. 2012 (1); Pons et al.2016 (2)
<b>Este</b>	Nuevo León, Coahuila, Durango	3	Ortega et al. 2014 (7); Velásquez et al. 2016 (15); Angulo et al.2017 (3)
<b>Oeste</b>	Michoacán, Jalisco, Guanajuato, San Luis de Potosí, Tamaulipas, Aguas Calientes y Nayarit	3	González et al.2011 (12); Ibarra et al. 2016 (4); Pons et al. 2016 (8)
<b>Sur</b>	Baja California Sur, Baja California, Chihuahua, Sonora y Sinaloa	4	Feliciano 2003 (5); Serrano et al. 2009 (17); Acuña et al. 2011 (6); <u>Ludwing</u> et al. 2014 (13)
<b>Total México</b>	26 estados	14 artículos	

Tabla 10. Factores de riesgo para LPH reportados en los estados de México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

De los 18 artículos preseleccionados, 14 artículos evaluaron los diferentes factores de riesgo para cada zona. Los riesgos con un OR mayor y menor reportado son observados en la tabla 11. De acuerdo a la revisión de la literatura, se encontró mayor asociación en las zonas este y oeste con el ácido fólico y en la zona norte y sur una asociación con historia genética de LPH en la familia. Diversos autores, reportaron que, las hendiduras labio palatinas se presentan en una relación de 3:2 afectando mayoritariamente al sexo masculino. (2, 7, 15, 17,18).

**Tabla 11. OR mayor y OR menor reportado para LPH por zonas de México.**

	OR MAYOR	OR MENOR
<b>Zona oeste</b>	Uso de ácido fólico en el embarazo (OR=2,24 IC 95% (1.35-2.71))	Contaminantes atmosféricos ( OR = 0,49 IC 95% 0,2-0,6))
<b>Zona este</b>	Uso de ácido fólico en el embarazo (OR 3.27, IC 95% (1.32-3.49))	Historia de LPH en la familia (OR= 1.5 IC 95% (1.0-1.7))
<b>Zona norte</b>	Historia de LPH en la familia ((OR = 4.0 IC 95% (3.5-4.5)	Consumo de cigarrillo (OR 1.2 IC 95% (1.0-1.5))
<b>Zona sur</b>	Historia de LPH en la familia ((OR = 4.0 IC 95% (3.5-4.5)	Sexo (OR=2.1 IC 95% (2-0-2.8))

Tabla 11. OR mayor y OR menor reportado para LPH por zonas de México, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

**Tabla 12. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona oeste.**

REF	AÑO	AUTOR	ALCOHOL	CIGARRILLO	HISTORIA DE LA FAMILIA CON LPH GENETICA	CONTAMIN. ATMOSFERICOS	USO DE ACIDO FOLICO EN EL EMBARAZO	AREA RESIDENCIAL	EDAD DE MADRE O PADRE	SEXO	NIVEL DE EDUCACION
12	2011	González et al.	LPH (r = -0,4704; p = 0,0066)	NR	NR	(OR = 0,4938; p = 0,0055)	NR	NR	NR	Hombres los más afectados, con una proporción mujer-hombre menor en 2004 (1:1,17) y mayor en 2006 (1:1,59)	NR

Activar W  
Va a 37 artículos

4	2016	Ibarra et al.	NR	NR	OR 1,65 IC 95%	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	2016	Pons et al.	OR= 1,45 IC 95% (1.36-1.76)	OR=1,1 IC 95%	OR 1,42 IC 95%	NR	OR=2,24 IC 95% (1.35-2.71)	Rural OR= 1,42 IC 95%; Urbano OR= 1,38 IC 95% en la mayoría.	La edad dominante entre 16 y 30 años con un OR de 1,77 (IC 95%)	NR	Grado de escolaridad primaria y secundaria (OR 1,1 IC 95% cada grupo)

Tabla 12. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona oeste, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para los estados de la zona Oeste, tres estudios reportaron factores de riesgos relacionados con LPH, el estudio realizado por Pons et al en el año 2016, reportó una asociación significativa entre el consumo de cigarrillo y el LPH con un OR: 1.45-CI 95% (1.36-1.76). Por otro lado, dos estudios en el año 2014 evaluaron el alcohol respecto al desarrollo de LPH los cuales reportaron un OR de 1,42 y 1,65 con un IC 95%; Asimismo se encontró como factor de riesgo el consumo de ácido fólico durante el embarazo con un OR 2.24 IC 95% (1.35-2.71); Del mismo modo se registró como factor de riesgo predisponente los contaminantes atmosféricos con un R de 0.4 IC 95%, el área residencial rural y urbana con un OR de 1,42 y 1,38 respectivamente, el sexo más afectado reportado en un estudio de González et al, fueron los hombres, con una proporción mujer-hombre menor en 2004 (1:1,17) y mayor en 2006 (1:1,59). Finalmente, el nivel de escolaridad primaria y secundaria fue reportado con un OR de 1,1 IC 95% para cada grupo.

**Tabla 13. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona este.**

REF	AÑO	AUTOR	CIGARRILLO	INGESTA DE VITAMINAS	HISTORIA DE LA FAMILIA CON LPH GENETICA	USO DE ACIDO FOLICO EN EL EMBARAZO	EDAD DE MADRE O PADRE	SEXO
7	2014	Ortega et al.	NR	NR	NR	Las madres que no usaron ácido fólico (OR = 1.9, IC 95%: 0.19-0.44, P <0,0001).	NR	OR 1.8 IC 95% (1.5-2.0)
15	2016	Velásquez et al.	NR	NR	OR= 1.5 IC 95% (1.0-1.7)	OR 1,2 IC 95%	NR	Hombres OR 2.3 IC 95% (2.0-2.5)
3	2017	Angulo et al.	OR=2,8 IC 95 % (P = 0,43).	OR= 1.6 IC 95% (1.3-2.1) (P = 0.18)	NR	OR 3.27, IC 95% (1.32-3.49)	Para menores de 30 años OR=1.2 IC 95% (1.0-1.4)	NR

Tabla 13. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona este, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para los estados de la zona este, tres estudios reportaron factores de riesgos relacionados con LPH, el estudio realizado por Angulo et al en el año 2017, reportó una asociación significativa entre el consumo de cigarrillo y el LPH con un OR: 2.8-CI 95% (P = 0,43). Asimismo, reportó la ingesta de vitaminas en el embarazo con un OR de 1.6 IC 95% (1.3-2.1) (p=0.18). Por otro lado, un estudio en el año 2016 evaluó la historia genética de la familia respecto al desarrollo de LPH el cual reportó un OR de 1.5 IC 95% (1.0-1.7); Asimismo se encontró como factor de riesgo el consumo de ácido fólico durante el embarazo el mayor con un OR de 3.27, IC 95% (1.32-3.49); Del mismo modo se registró como factor de riesgo predisponente la edad de la madre y/o el padre, Para menores de 30 años se reportó un OR de 1.2 IC 95% (1.0-1.4). Finalmente, el sexo masculino demostró tener mayor riesgo con un OR de 2.3 IC 95% (2.0-2.5).

**Tabla 14. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona norte.**

REF	AÑO	AUTOR	ALCOHOL	CIGARRILLO	HISTORIA DE LA FAMILIA CON LPH GENETICA	USO DE ACIDO FOLICO EN EL EMBARAZO	AREA RESIDENCIAL	EDAD DE MADRE O PADRE	SEXO
18	2008	Gómez et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Fue mayor entre los hombres que entre las mujeres (OR 2.5 IC 95%)
6	2011	Acuña et al.	NR	NR	(OR = 4.0 IC 95%; p <0.001).	NR	NR	NR	NR
5	2012	Contreras et al.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Hombres OR=2.8 IC 95% (2.5-3.0) (p > 0.05)
4	2016	Pons et al.	OR=2,12 IC 95%	OR 1.2 IC 95% (1.0-1.5)	OR 3.4 IC 95% (3.2-3.7)	OR=2.4 IC 95% (2.0-2.6)	Rural OR=3.8 IC 95% (3.2-4.0)	OR 2.2 IC 95% (2.0-2.5) Para menores de 30 años	NR

Tabla 14. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona norte, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para los estados de la zona norte, cuatro estudios reportaron factores de riesgos relacionados con LPH, el estudio realizado por Pons et al. En el año 2016, informó que, el consumo de alcohol es un factor de riesgo para LPH con un OR de 2.12 IC 95%, de la misma manera, reportó una asociación significativa entre el consumo de cigarrillo y el LPH con un OR: 1.2 – CI 95% (1.0-1.5). Asimismo, se reportó la historia genética de la familia, el mayor con un OR de 4.0 IC 95% (p<0.001). Por otro lado, un estudio en el año 2016 evaluó como factor de riesgo el consumo de ácido fólico durante el embarazo con un OR de 2.4, IC 95% (2.0-2.6); Del mismo modo se registró como factor de riesgo predisponente el área residencial para la zona rural un OR de 3.8 IC 95% (3.2-3.0), la edad de la madre y/o el padre, Para menores de 30 años se reportó un OR de 2.2 IC 95%. Finalmente, el sexo masculino demostró tener mayor riesgo con un OR de 2.8 IC 95% (2.5-3.0).

**Tabla 15. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona sur.**

REF	AÑO	AUTOR	ALCOHOL	CIGARRILLO	HISTORIA DE LA FAMILIA CON LPH GENETICA	AREA RESIDENCIAL	SEXO
5	2003	Feliciano	OR 2.6 IC 95% (2.2-2.9)	NR	OR 1.7 IC 95% (1.5-2.0)	Rural OR 3.5 IC 95% (3.0-3.8)	Hombres OR=2.1 IC 95% (2.0-2.8)
17	2009	Serrano P et al.	OR 2.6 IC 95% (2.2-2.9)	OR 2,23 IC 95% (2.0-2.5)	NR	NR	OR 0.8 IC 95% (0.5-2.0)
1	2011	Acuña et al.	NR	NR	(OR = 4.0; p <0.001)	Las personas nacidas en la región sur presentaron casi cuatro veces (OR = 3.96; CI 95% = 2.09 - 7.50) en comparación con los nacidos en la región norte.	NR
13	2014	Ludwig et al.	NR	NR	OR 3.63, IC 95%, (1.04-12.7)	NR	NR

Tabla 15. Factores de riesgo para LPH reportado para los estados de zona sur, diseñada por Diana Sanabria Fernández, Análisis estadístico realizado por Dr David Díaz Báez.

Para los estados de la zona sur, cuatro estudios reportaron factores de riesgos relacionados con LPH, el estudio realizado por Feliciano, Serrano et al. En el año 2009, informó que, el consumo de alcohol es un factor de riesgo para LPH con un OR de 2.6 IC 95% (2.2-2.9), de la misma manera, reportó una asociación significativa entre el consumo de cigarrillo y el LPH con un OR: 2.2 –CI 95% (2.0-1.5). Asimismo, se reportó la historia genética de la familia, el mayor con un OR de 4.0 IC 95% (p<0.001). Por otro lado, un estudio en el año 2003 reportó la zona rural con un OR 3.5 IC 95% (3.0-3.8), y un estudio del año 2011 reportó que, las personas nacidas en la región sur presentaron casi cuatro veces (OR = 3.96; CI 95% = 2.09 – 7.50) mayor riesgo en comparación con los nacidos en la región norte. Finalmente, se registró como factor de riesgo predisponente el sexo masculino el cual demostró tener mayor riesgo con un OR de 2.1 IC 95% (2.0-2.8)



## 9. DISCUSIÓN

De acuerdo con la revisión de la literatura, la afección de LPH se presenta de manera aislada en el 70% de los casos, y asociada a un síndrome en el 30% restante (19). A escala mundial, la prevalencia más alta se presenta en la raza asiática y en los nativos americanos (un caso en 500), la población caucásica presenta una prevalencia media (un caso en 100), y la más baja se encuentra entre la población africana (un caso en 2500). (2)

En México, se reporta una prevalencia de 0.59, 0.56 y 0.60 (por 100 casos) en 2011, 2012 y 2013, respectivamente (14, 15,18). González et al., reportaron la prevalencia de LPH en 2011 de un caso en 700 pacientes vivos. (19) Por su parte, durante 2013, Ortega et al., reportaron 17 casos nuevos de LPH la zona norte de México. (17) En contraste con lo encontrado en la presente revisión donde se reporta una prevalencia entre 0.6% a 9.2% (por 100 casos).

En comparación con los resultados obtenidos en esta revisión, se observó que el 59% reportado en la literatura involucra el labio completo, afectando mayormente el lado izquierdo (25%) y en el sexo masculino (46%), y el 82% de la muestra con afección de solamente el paladar duro, también mayormente en el sexo masculino (39%). (4)

El estado de mayor afluencia de pacientes con LPH que se detectó en el análisis de la literatura fue Aguas Calientes de la zona oeste, la cual ocupó el primer lugar con el 9.2% (3), lo que se explica porque, de acuerdo con datos de INEGI, el 70% de los habitantes de la entidad se concentran en la zona oeste (1, 382,105 habitantes), y es también donde se encuentran más hospitales que brindan atención médica especializada. (10)

Por otro lado, lo encontrado en la presente revisión demostró una gran diferencia entre la zona norte/sur con las zonas este/oeste, ya que estas últimas mencionadas presentaron una prevalencia mayor reportada en comparación con las zonas norte-sur, en lo que se encontró una diferencia de 4.5% lo que indica ser la zona un posible factor de riesgo para la población mexicana. (8)

De acuerdo con la literatura revisada, el reconocimiento del padecimiento en la etapa intrauterina es de gran ayuda para prevenir o minimizar las complicaciones en el momento del nacimiento del niño. Así como la identificación de factores predisponentes que causan las fisuras orofaciales, entre los cuales se encuentran los congénitos y los ambientales. Recientes

investigaciones epidemiológicas han demostrado que la presencia aislada de labio fisurado se debe a factores etiológicos con inclusión de fuertes asociaciones genéticas. (16)

En el desarrollo del LPH existe una alta recurrencia en la transmisión familiar cuando se compara con otros defectos congénitos. En poblaciones estudiadas, se observa el 32% de labio fisurado (LF) y del 56% para PH entre familiares de primer grado. (2) En México, no se asoció fuertemente los factores de riesgo que se han reportado en general para LPH y en otras poblaciones.

En esta revisión, a diferencia de lo reportado, se encontró en gran parte de los estudios revisados, una mayor proporción de madres jóvenes (menores de 30 años) con hijos que presentan el padecimiento. En contraste con lo establecido por la Angulo et al., en cuanto a que la mayor edad de los padres varones (> 45 años de edad) representa un mayor riesgo, los resultados obtenidos en esta investigación arrojaron una mayor proporción de padres jóvenes de pacientes con LPH (entre 21 a 35 años). (5)

De acuerdo con la revisión de la bibliografía especializada, dentro de los factores ambientales que contribuyen en la formación de LPH destacan las poblaciones con un nivel socioeconómico bajo. Del mismo modo, la prevalencia en algunas poblaciones es de uno en 700 pacientes vivos, encontrándose entre los factores que lo ocasionan condiciones sociales, económicas y el uso de ácido fólico en el embarazo. (12)

Las asociaciones que se encontraron en la revisión como factores predisponentes para el LPH son la ingesta de alcohol, el tabaquismo, la edad materna, la diabetes, abortos anteriores, aspectos genéticos y nutricionales, el uso de pesticidas en agricultura, la exposición a la radiación ionizante, agentes infecciosos, estrés, antecedentes familiares y cualquier otra malformación craneofacial. De acuerdo a esto, el factor predisponente con una mayor asociación representada en OR fue el no consumo de ácido fólico durante el embarazo reportada en los estados de la zona norte con un OR de 3.6. (16)

En cuanto a los factores de riesgo como el alcohol y el cigarrillo, han sido encontrados valores más altos reportados en la zona norte con un OR 2,23 IC 95% (2.0-2.5) el cigarrillo y el alcohol en zona sur con un OR 2,6 IC 95% (2.0-2.8). (13)

Finalmente, en cuanto a la exposición a contaminantes ambientales como factor predisponente, se necesita más investigación para comprender esta asociación. Ya que, para estudiar la anuencia de los contaminantes ambientales en el LPH, se requieren medidas de exposición personal y caracterización de las emisiones de puntos contaminantes. Además, hay muchas variables que deben ajustarse, como los hábitos de tabaco o alcohol, el nivel socioeconómico, el acceso médico, el consumo de vitaminas y la estación del año, entre otros.

(18)

## 10. CONCLUSIONES

La identificación geográfica o espacial de las condiciones de salud puede ser muy útil para comprender la enfermedad y para la creación de políticas públicas. En cuanto a la prevalencia de LPH en México se reporta entre 0.6%-9.2%; La mayor prevalencia reportada, se encuentra en la zona este del estado de Aguas Calientes el cual reportó un 9.2% y la menor prevalencia en la zona norte en el estado de Oaxaca con un 0.6%. De manera similar se comporta la incidencia, la cual fue mayor en el estado de Michoacán con 1.1 de la zona este y la menor incidencia reportada fue Oaxaca con un 0.2 de la zona norte.

En cuanto a la etiología del LPH probablemente no proviene de un solo factor, como un ambiente contaminado en particular, sino más probablemente de un modelo de causalidad múltiple. En la población de México el factor de riesgo de no ingerir ácido fólico es el factor que presenta mayor asociación, seguido de la historia de LPH en la familia. Y, en cuanto a los factores con menos asociación reportados fueron los Contaminantes atmosféricos seguidos del consumo de cigarrillo y, finalmente el sexo.

Se sugiere estandarizar el registro de datos en expedientes para mejorar el seguimiento y tratamiento de los pacientes y enfatizar en acciones preventivas que permitan mantener una baja incidencia del labio paladar hendido.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coiffman. F. Texto de cirugía plástica, reconstructiva y estética. La Habana: Editorial Científico-Técnica: 1986.
2. Zambrano MA, López J, López M, Rojas N. Estudio comparativo del análisis cefalométrico posteroanterior de padres con hijos con labio y/o paladar hendido no sindrómico y de padres con hijos sin hendidura. *Ustasalud* 2006; 5: 15 - 25.
3. Corona-Rivera JR, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Olvera-Molina S, Orozco-Martín MA, et al. Prevalence of orofacial clefts and risks for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in newborns at a university hospital from West México. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2018 Feb 19. doi: 10.1111.
4. Pons-Bonals A, Pons-Bonals L, Hidalgo-Martínez SM, Sosa-Ferreyra CF, et al. Clinical-epidemiological study in children with cleft lip palate in a secondary-level hospital. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Mar - Apr; 74(2):107-121.
5. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, González-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, et al. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in México: A Case-Control Study. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 Jul; 29(93):189-195.
6. Contreras-Acevedo Fde M, Medina-Solís CE, Martínez-Mendoza SA, Pontigo-Loyola AP, Estrada-Meráz HA, Escoffié-Ramírez M, et al. Incidence of cleft lip and palate in the General Hospital Dr. Aurelio Valdivieso of Oaxaca, México, between 2008 and 2010. *Cir Cir*. 2012; 80(4):339-44.
7. Acuña-González G, Medina-Solís CE, Maupomé G, Escoffié-Ramírez M, Hernández-Romano J, Márquez-Corona Mde L, 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(3):381-91.

8. González-Osorio CA, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyala AP, Casanova-Rosado JF, Escoffié-Ramírez M, Corona-Tabares MG, et al. Ecologic study in México (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, Socioeconomic and pollution factors. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jun; 74(6):377-87.
9. González BS, López ML, Rico MA, Garbuño F, et al. Oral clefts: a retrospective study of Prevalence and predisposal factors in the State of México. *J Oral Sci*. 2008, 50(2):123-9.
10. Blanco- Davila F, et al. Incidence of cleft lip and palate in the northeast of México: a 10 – year study. *J Craniofac Surg*. 2003 Jul; 14(4):533-7.
11. Medina-Carrillo L, Rivas-Solis F, Fernández-Argüelles R. et al. Risk for congenital malformations in pregnant women exposed to pesticides in the state of Nayarit, México. *Ginecol Obstet Mex*. 2002 Nov; 70:538-44.
12. Pérez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, Angulo-Castellanos E, Nario-Castellanos JG, et al. The prevalence and risk factors of cleft Lip and cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993, 50(2):110-3.
13. Alfaro-Alfaro N, Angulo-Castellanos E, Nario-Castellanos JG. Et al. The prevalence and risk factors of cleft lip And cleft palate in 2 hospitals in the city of Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993 Feb; 50(2):110-3.
14. Weiss KM, Georges E, Aguirre A, Francis JG, Ruiz R, Luna TR, et al. Cleft lip/palate in Mayans of the state of Campeche, México. *Hum Biol*. 1987 Oct; 59(5):775-83.

15. Velasquez B, Gallardo J, Acevedo S, Ramírez J, Benavides J, Camargo L, Cervantes L, Martínez A, Guzman M. Major craniofacial defects, Mexico. *Rev Invest Clin.* 2012; 64(5): 420-428.
16. Ibarra-Arce A, Albavera-Giles T, Zavaleta-Villa B, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Peña L, Sierra-Romero M del C, et al. MSX1 gene polymorphisms in Mexican patients with non-syndromic cleft lip/palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 90:119–24.
17. Estandia-Ortega B, Velázquez-Aragón JA, Alcántara-Ortigoza MA, Reyna-Fabian ME, Villagómez-Martínez S, González-del Angel A. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms and gene-environment interaction analysis in non-syndromic cleft lip/palate. *Eur J Oral Sci.* 2014; 122(2):109–13.
18. Gasca-Sanchez FM, Santos-Guzman J, Elizondo-Dueñez R, Mejia-Velazquez GM, Ruiz-Pacheco C, Reyes-Rodriguez D, et al. Spatial clusters of children with cleft lip and palate and their association with polluted zones in the monterrey metropolitan area. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(14).
19. González-Osorio CA, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Casanova-Rosado JF, Escoffié-Ramírez M, Corona-Tabares MG, et al. Ecologic study in México (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, Socioeconomic and pollution factors. *An Pediatr (Barc).* 2011 Jun; 74(6):377-87.
20. García RE, Arévalo CJ, Aguilar MH, et al. Panorama epidemiológico de labio y paladar hendido en México. *Cirugía Plástica* 2017; 27 (1): 10-15.
21. Ramírez MC, et al. Manejo estomatológico integral en la clínica de labio y paladar hendidos del Hospital General «Dr. Manuel Gea González» de la Ciudad de México. *Cir Plast* 2012; 22(2):75-80.

22. Contreras AF, Medina SC, Martínez MS, Pontigo LA, Estrada-MH, Escoffié RM, et al. Incidencia de labio y paladar hendido en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" del estado de Oaxaca de 2008 a 2010. *Cir Cir* 2012; 80:339-344.
  
23. Mena OJ, Gonzalez DI, Venegas GT, Gonzalez DV, Medina AS, et al. Epidemiología descriptiva de hendiduras labiopalatinas en la Clínica de Labio y Paladar Hendididos de Morelia, Michoacán, México (1989-2012) y su comparación con algunas poblaciones internacionales. *Cir. plást. Iberolatinoam*; 2017. 43: 41-45.