



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

FACTORES DE RIESGO DE LAS FISURAS LABIO  
PALATINAS (REVISIÓN DE LA LITERATURA).

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

LIZBETH MORALES ROMÁN

TUTORA: Dra. LAURA ESTHER VARGAS ULLOA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria**

Agradezco principalmente a Dios, por ponerme en este lugar y ayudarme a cumplir mi sueño de ser Cirujana Dentista, a mi madre Emilia Román, que es una mujer excepcional y un ejemplo a seguir, que sin dudarle siempre me ayudo, me dio su apoyo incondicional en todos los aspectos, sobre todo me inculco tener fe en Dios y creer en mis capacidades, a mi hermana Leticia que fue mi compañía en muchas cosas importantes durante mi formación académica y mi vida personal, a mi novio Juan por acompañarme en todo momento durante estos últimos casi 11 años, en mis desvelos, momentos de alegría, enojo, frustración y sobretodo estrés, por siempre brindarme su fuerza y amor incondicional, a mis hermanos Enrique e Israel por ser parte de mi infancia, por cuidarme, acompañarme y defenderme cuando los necesite, a mi familia Leslie, Sofía, Alejandrino, Alejandro, Paola, Fernanda, Mia y Paula que siempre estuvieron en mis buenos momentos pero sobre todo en los malos y a todos ellos gracias por tener la confianza de ser mis pacientes durante mi formación académica porque sé que este logro los llena de alegría tanto como a mí.

A mis amigos y compañeros que me tuvieron paciencia en mis momentos de estrés y sobre todo a los que se quedaron ahí aun viendo la peor versión de mí, a los que confiaron y vieron una amiga en mí.

A coffee mi mascota que, aunque ya no está con nosotros, siempre se quedaba conmigo hasta terminar las tareas, a dante y tomasa por ser esas mascotas que me comparten un poco de su felicidad en mis malos momentos.

A los pacientes de la Facultad que confiaron su salud en mi aun sabiendo que no era una experta, a todos lo que estuvieron en mi formación académica y vida personal.

## **Agradecimientos**

A mi tutora la Dra. Laura Esther Vargas Ulloa por ser mi guía en la realización de este trabajo, por darme parte de su valioso tiempo, porque, aunque nos conocemos hace poco tiempo, con eso basta para saber que es una gran persona y profesional, con amplios conocimientos, los cuales me compartió, para poder llegar hasta aquí. Gracias a mis sinodales la Dra. Margarita Victoria García Garduño que de igual manera me ayudo en la estructuración de este trabajo, dedicando parte su tiempo a revisarlo, a la Dra. Ma. Elena Velázquez Romero, al Dr. Julio Morales González y al Dr. Pablo Humberto Navarro por brindarme su tiempo y atención a mi tema. Agradezco a todos los profesores que me ayudaron y me enseñaron a lo largo de mi formación académica, a la Dra. Sofía Ríos que siempre me tuvo confianza y fue mi guía en muchas buenas decisiones, al Dr. Jonathan Marín Melo por tenerme la confianza de brindarme las fotografías de sus pacientes y tratamientos, al Dr. Erick G. Reyes Castañeda por aportar a mi trabajo las imágenes de sus impresionantes cirugías.

Y sobre todo gracias a la Facultad de Odontología de la UNAM, que me brindó la oportunidad de obtener mi carrera como Cirujana Dentista.

Por mi raza hablara el espíritu.

INDICE	
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. OBJETIVO GENERAL</b> .....	4
<b>III. ANTECEDENTES</b> .....	5
<b>3.1 Embriología</b> .....	5
<b>3.2 Clasificación de las fisuras labio palatinas</b> .....	9
<b>3.3 Factores de riesgo</b> .....	11
3.3.1 Agentes teratógenos.....	11
3.3.2 Congénito.....	12
3.3.3 Genético.....	13
3.3.4 Ambientales.....	22
3.3.4.1 Toxicomanías.....	23
a) Alcoholismo .....	23
b) Tabaquismo .....	25
c) Drogadicción .....	28
3.3.4.2 Ausencia de vitaminas y fármacos .....	30
a) Ácido fólico B9 y vitaminas B6 y B12 .....	30
b) Zinc .....	34
3.3.4.3 Enfermedades crónico degenerativas .....	36
3.3.4.4 Ingesta de fármacos.....	38
3.3.4.5 Edad de los padres .....	43
3.3.4.6 Estrés.....	46
3.3.4.7 Estado socioeconómico y escolaridad .....	48
3.3.4.8 Cercanía a industrias .....	49
3.3.4.9 Radiaciones .....	51
3.3.4.10 Descenso embriológico incompleto de la lengua .....	52
3.3.4.11 Consumo materno de bebidas que contienen cafeína durante la gestación .....	53
3.3.4.12 Consanguinidad.....	56
3.3.4.13 Enfermedades virales .....	57
<b>V. Tratamiento</b> .....	59
<b>5.1 Tratamiento ortopédico y quirúrgico</b> .....	59

5.2 Riesgos por cirugía prenatal y postnatal .....	64
5.3 Riesgos por no realizar la cirugía .....	66
VI. Mitos .....	67
VII. CONCLUSIONES.....	69
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72
IX. REFERENCIAS DE IMÁGENES .....	82

## **I. INTRODUCCIÓN**

El riesgo es una medida que refleja la probabilidad de que se produzca un hecho o daño a la salud (enfermedad o muerte); un primer embarazo, alta paridad, embarazo en edad reproductiva precoz o tardía, abortos previos y desnutrición. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido, sus características se asocian a un cierto tipo de daño a la salud.<sup>1</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el factor de riesgo es cualquier situación que sugiera que una persona pudiese incrementar su posibilidad de sufrir algún daño, bien sea como consecuencia de alguna enfermedad o por algún daño físico que genere una lesión; por lo que su concepto está enfocado hacia el estado de salud de un individuo y la atención sanitaria; es decir, que, en este caso, el peligro tiene prioridad en la atención primaria de la salud.<sup>2</sup>

El labio y paladar hendido (LPH), también conocido como fisura labio palatina, es la malformación craneofacial congénita más frecuente, producida por una falla en la fusión parcial o completa de los procesos faciales durante periodos cruciales en el desarrollo embrionario (entre la quinta y la décima semana de vida intrauterina).<sup>3</sup>

La literatura expresa que la etiología del labio y paladar hendido no se debe a un solo factor, sino que obedece a un modelo multifactorial que puede verse afectado tanto por causas genéticas como ambientales.<sup>4</sup>

El LPH ocupa el primer lugar de todas las malformaciones de la región craneofacial con un 65%, su frecuencia es variable, va desde 1 por cada 500 nacimientos en población asiática, los nativos americanos y la raza caucásica,

para la raza negra 1 por cada 2500 y en hispanos o latinos va de 1 por cada 1000. Los casos no sindrómicos constituyen el 70%.<sup>3,5,6</sup>

El estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas (ECLAMC) arrojó una tasa mundial de alrededor de 10.49 × 10,000 habitantes, para esta malformación, los países con una mayor incidencia y prevalencia son Bolivia, Ecuador y Paraguay.<sup>7</sup>

Las tasas de labio hendido asociado a fisura palatina, son más altas en Iberoamérica, Asia y más bajas en Israel, Sudáfrica y sur de Europa, mientras que las tasas de paladar hendido aislado fueron más elevadas en Canadá, norte de Europa y bajas en partes de Iberoamérica y Sudáfrica.<sup>8</sup>

Diversos autores como Moses J en 2015, han propuesto que la incidencia mundial de fisuras labio palatinas se observa en un rango de 1:500 y 1:700 nacimientos y se ha planteado que esta cifra tiende a disminuir con el paso de los años gracias al asesoramiento genético preconcepcional, y durante la gestación, al que están sometidos los padres.<sup>4,7</sup>

En 2009, el LPH ocupaba el primer lugar, con una incidencia de 1.1 a 1.39 por cada 1000 niños nacidos vivos en México; entre los factores que ocasionaron el padecimiento se encontraron las condiciones sociales y económicas. Las tasas de incidencia reportadas a nivel nacional para 2011 y 2012 fueron de 0.82 y de 0.62 por cada 1000 habitantes y para 2013, de 1.26 por cada 100 000 habitantes.<sup>6</sup>

Las áreas más comúnmente afectadas a nivel mundial en esta malformación congénita es el labio superior, el reborde alveolar, el paladar duro y el paladar blando. En México se ha observado que las hendiduras de labio aislada (LH) tienen mayor incidencia en pacientes masculinos (1.5 hombres por una mujer), mientras que en los recién nacidos de sexo femenino muestran mayor incidencia en hendiduras de paladar aisladas (PH), mientras que, de manera combinada labio y paladar hendido (LPH) es más común en varones (2

hombres por cada mujer), esto se confirma por un estudio de los casos de fisura de labio en México reportado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de 2015, en el que se informa que 60% de los nuevos casos son en varones, en tanto que el 40% restante se da en mujeres. Cabe mencionar que en 70% de los casos descritos es una malformación congénita aislada, pero en el 30% restante se ha registrado su asociación con más de 320 síndromes.<sup>4,9</sup>

## **II. OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión bibliográfica de los factores de riesgo de las fisuras labio palatinas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Realizar una revisión bibliográfica de los siguientes factores de riesgo asociados a las fisuras labio palatinas:

1. Agentes teratógenos
2. Congénitos
3. Genéticos
4. Toxicomanías (Alcohol, tabaquismo y drogadicción)
5. Ausencia de vitaminas y fármacos: Ácido fólico B9, B6, B12 y zinc
6. Enfermedades crónico degenerativas
7. Ingesta de fármacos
8. Edad de los padres
9. Estrés
10. Estado socioeconómico y escolaridad
11. Cercanía a industrias
12. Radiaciones
13. Descenso embriológico incompleto de la lengua
14. Consumo materno de bebidas que contienen cafeína durante la gestación
15. Consanguinidad
16. Enfermedades virales

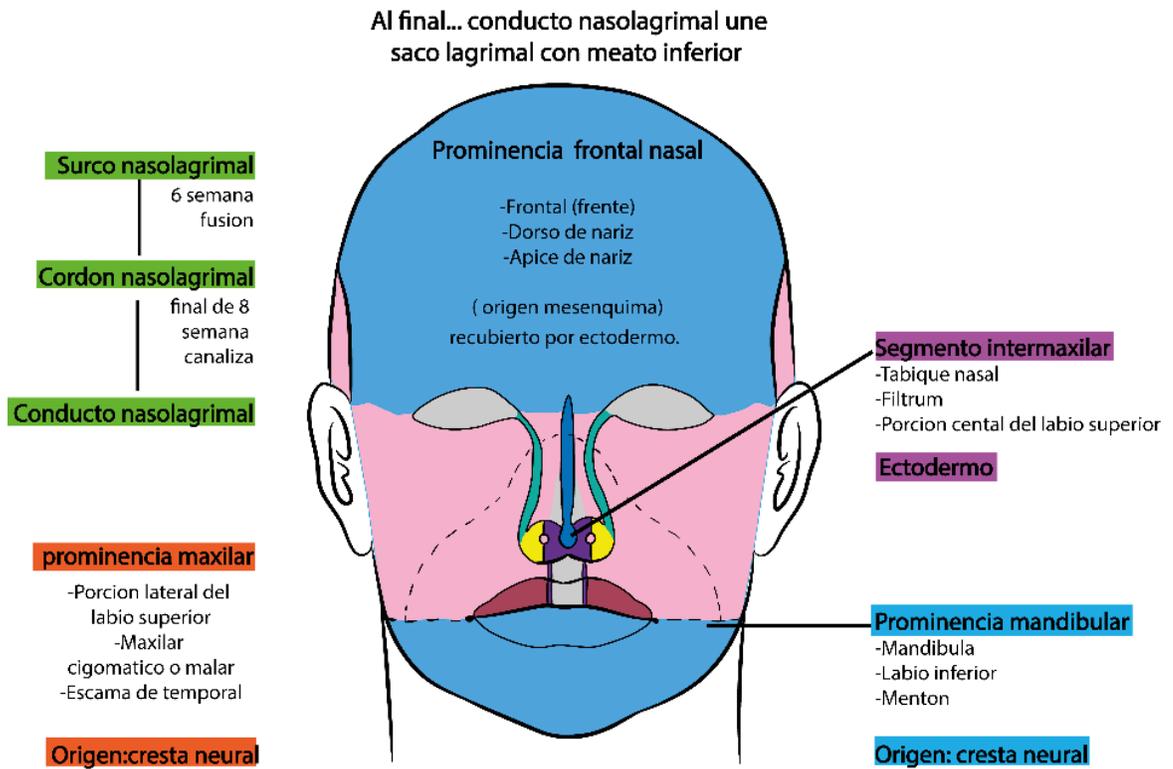
### **III. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Embriología**

El desarrollo facial está coordinado por un gran número de moléculas que actúan de manera regulada en diversos estadios del desarrollo. Es uno de los eventos más complejos de la embriogénesis. La etiología de las fisuras labio palatinas es un tema muy discutido y controvertido, pero la teoría más aceptada es que agentes externos actúan sobre un terreno genético predispuesto, por lo que podemos decir que la etiología es multifactorial. Uno de los eventos tempranos más importantes en la formación facial, es la generación y migración de las células de la cresta neural (CCN). Una vez que las células de la cresta neural han llegado a su destino en los arcos braquiales se forman las diferentes prominencias faciales, el desarrollo depende del crecimiento, la expansión y la fusión de dichas prominencias. La cara embrionaria está formada por cinco prominencias individuales que rodean al estomodeo, que es la boca primitiva.<sup>8</sup>

Las prominencias faciales (fig. 1) son: frontonasal, dos prominencias maxilares y dos prominencias mandibulares:

- Prominencia frontonasal: Proliferación del mesénquima localizada por encima del estomodeo, forma la mitad superior de la cara, el septum nasal, filtrum labial, premaxila y el paladar duro anterior.
- Prominencias maxilares: Provenientes del primer arco branquial, limitando lateralmente el estomodeo, forman la mitad superior de las mejillas, las porciones laterales del labio superior y el paladar posterior.
- Prominencias mandibulares: Provenientes del primer arco branquial, limitando el estomodeo en su parte inferior, forman la mandíbula, la mitad inferior de las mejillas y parte de la lengua.



**Fig. 1 Derivados de las prominencias faciales.<sup>1</sup>**

Al final de la cuarta semana aparecen las placodas nasales, derivadas de la prominencia frontonasal, las cuales forman rebordes en forma de herradura por proliferación del mesénquima, llamadas prominencias nasales. Las prominencias nasales originan las fosas nasales en su porción medial. Posteriormente, las prominencias maxilares comienzan a fusionarse con las prominencias nasales laterales, pero permanecen separados de ellos por el surco nasolacrimal. En la quinta semana se inicia el desarrollo de los pabellones auriculares y las placodas ópticas se encuentran lateralizadas (fig. 2). Las prominencias maxilares continúan creciendo en dirección medial y comprimen las prominencias nasales mediales hacia la línea media. Después, estas prominencias confluyen entre sí y con las prominencias maxilares lateralmente, debido a ello, el labio superior se forma por las dos prominencias nasales mediales y las dos prominencias maxilares. Durante la séptima

semana de desarrollo, se unen las prominencias nasales no solo en la superficie, sino también en profundidad. Las estructuras formadas por ellas reciben el nombre de segmento intermaxilar, originando el filtrum o componente labial, el componente gnatogingival y el componente palatal. Luego el componente labial, dará forma a la porción media del labio superior; el componente gnatogingival dará origen a la premaxila y el palatal formará al paladar primario o anterior al ser fusionado con el septum nasal.<sup>7,10</sup>

El desarrollo del paladar, se da en la quinta semana de gestación, al mismo tiempo que el desarrollo de la cara por la prominencia frontonasal y las maxilares. El paladar primario o anterior se forma dentro del segmento intermaxilar, fusionándose después con las prominencias maxilares. La formación del paladar secundario o posterior se da a partir de dos porciones del mesodermo de las prominencias maxilares. El paladar anterior y posterior se fusionan para dejar a el agujero incisivo como distintivo de la unión de ambos paladares. Los dientes incisivos se forman a partir del paladar anterior, pues éste hace una osificación membranosa para formar la premaxila, lo que permite la aparición de dichos dientes. Este proceso de osificación se presenta también en los procesos palatinos laterales y anteriores para formar el paladar duro, a excepción de las porciones posteriores, pues éstas se extienden hasta fusionarse con el septum nasal, dando así origen al paladar blando y la úvula, la formación del paladar primario y secundario completa la separación de las cavidades nasal y oral, permitiendo la respiración y la masticación simultáneas.<sup>7,10,11</sup>

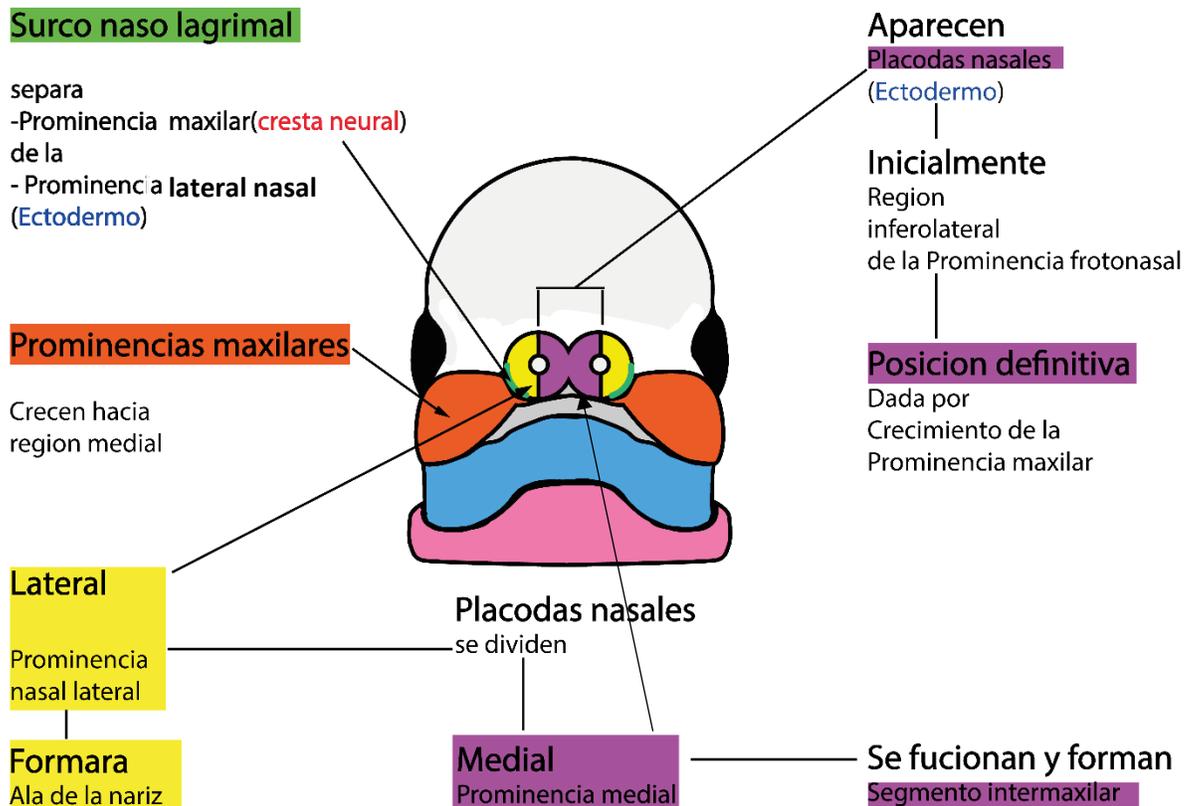


Fig. 2 Desarrollo embrionario de la cara entre la 5ta y 10ma semana.<sup>1</sup>

Del segundo arco braquial se originan los músculos de la expresión y masticadores. Al finalizar la décima semana del desarrollo se ha formado la cara del embrión en su totalidad. Las hendiduras del paladar primario y el labio se producen por un fallo en la penetración del mesodermo en los surcos entre las prominencias nasales medial y maxilar, que impide su coalescencia. Las hendiduras del paladar secundario se producen por el fallo en la fusión de las crestas palatinas. Se especula que esto puede deberse a fallos en el descenso de la lengua a la cavidad oral.<sup>7,10</sup>

El desarrollo normal ocurre secuencialmente, por lo que el labio hendido puede o no estar asociado con el paladar hendido, de manera similar, el paladar hendido aislado puede surgir independientemente del labio hendido. Las deformidades del labio, el paladar y la nariz son el resultado de la interrupción

del desarrollo normal, un período crítico es inmediatamente antes de la formación del paladar primario y el labio central, ya que la prominencia nasal lateral sufre un estallido de crecimiento mitótico, durante este período, el desarrollo es muy vulnerable a los efectos genéticos y teratogénicos.<sup>11</sup>

El defecto en la fusión de estas prominencias da lugar al labio hendido. El paladar secundario surge de dos evaginaciones laminares mediales de las prominencias maxilares, las crestas palatinas, que crecen primero en posición vertical. Después ascienden alcanzando la horizontalidad, por encima de la lengua, fusionándose entre sí y hacia delante con el paladar primario. A medida que se produce este ascenso comienza también el proceso de la fusión. La interferencia con la elevación de las crestas palatinas es la causa de la mayoría de los casos de hendidura palatina. El cierre definitivo del paladar se produce una semana más tarde que la formación completa del labio superior, por lo que al ser distintos los mecanismos de fusión del labio superior y del paladar, sus hendiduras se consideran entidades distintas.<sup>12</sup>

### **3.2 Clasificación de las fisuras labio palatinas**

Debido a la variedad que pueden presentar las fisuras labio palatinas, hay autores, a través del tiempo, que han propuesto diferentes sistemas de clasificación basándose en criterios diversos: embriológico, anatómico, odontológico, quirúrgico.<sup>13</sup>

Clasificación de las fisuras de VEAU (fig. 3) descrita en 1931:

Veau I: fisura de paladar blando aislada.

Veau II: fisura de paladar blando y duro.

Veau III: fisura unilateral completa de labio y paladar.

Veau IV: fisura bilateral completa de labio y paladar.<sup>12</sup>

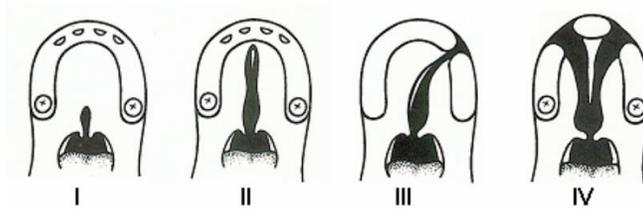


Fig. 3. Clasificación de Veau.<sup>2</sup>

Kernahan, en 1971, propone una ingeniosa y sencilla clasificación que considera una representación gráfica de la fisura en forma de “Y” (fig. 4). Representa en cada cuadrante la estructura anatómica a diagnosticar.

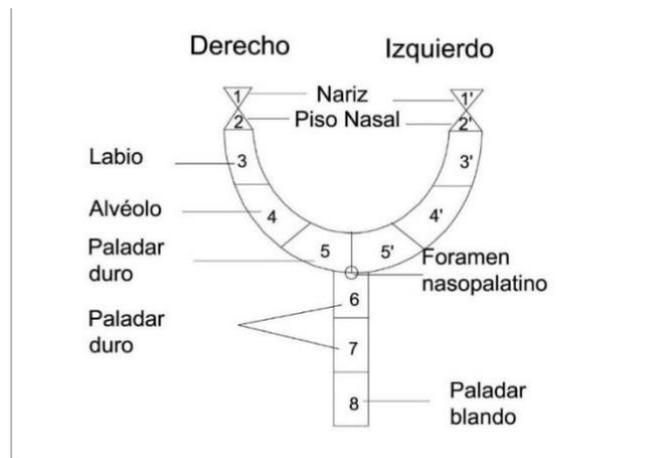


Fig. 4 Clasificación de Kernahan.<sup>2</sup>

La clasificación de Olin 1960, quien las divide en 4 grupos de acuerdo con las estructuras anatómicas que se encuentran involucradas.

Grupo 1.- Hendiduras de labio solamente.

Grupo 2.- Hendiduras palatinas solamente.

Grupo 3.- Hendiduras de labio y paladar involucrando el proceso alveolar.

Grupo 4.- Hendiduras de labio y proceso alveolar sin involucrar el paladar.<sup>13</sup>

### **3.3 Factores de riesgo**

#### **3.3.1 Agentes teratógenos.<sup>14</sup>**

Los agentes teratógenos son aquellos elementos perturbadores, que pueden inducir o aumentar la incidencia de malformaciones congénitas, cuando se administran o actúan durante el proceso de gestación, sus efectos varían en dependencia del genotipo materno y fetal, las características propias del mismo (naturaleza, dosis y tiempo de exposición), los mecanismos mediante los cuales estos ejercen su efecto en particular y la etapa del desarrollo en que actúan. Durante el período embrionario, el macizo craneofacial está expuesto a la acción de teratógenos, lo cual trae consigo malformaciones congénitas, tales como fisuras labio palatinas, que generan gran preocupación a familiares y personal de salud, por las repercusiones funcionales y estéticas que representan en los pacientes. Las fisuras labio palatinas constituyen un defecto congénito aislado, que se agrupa específicamente dentro de las disrupciones, puesto que representan una anomalía estructural de un órgano, sistema o parte del cuerpo intrínsecamente normal, producida por un agente externo como una disrupción vascular o un teratógeno, es decir, genéticamente es normal, pero algún factor interrumpe su desarrollo. La patogenia de esta anomalía es de carácter multifactorial; en su aparición desempeñan un papel importante los factores genéticos y ambientales. Mecanismos generales, mediante los cuales actúan los teratógenos sobre el desarrollo del embrión o feto: interfieren en la mitosis y subsiguiente alteración del ritmo, así como la capacidad proliferativa de las células, inhiben la migración celular, causan falta de precursores, sustratos y coenzimas para la biosíntesis, dificultan el aporte energético, inhiben enzimas específicas imprescindibles para la iniciación del desarrollo y provocan compresión física e insuficiencia vascular.<sup>14</sup>

### 3.3.2 Congénito

Los defectos congénitos aislados se agrupan como malformación, disrupción, deformidad y displasia. Cuando un paciente tiene múltiples defectos congénitos puede presentar un síndrome, secuencia, asociación o espectro. Las causas de los defectos pueden ser genéticas o ambientales. Las genéticas incluyen las monogénicas, cromosómicas, por genes contiguos, mitocondriales y multifactoriales. Las causas ambientales pueden ser teratógenas, exógenas o endógenas. La fisura de labio y paladar hendido (fig. 5) constituyen un defecto congénito aislado que se agrupa específicamente dentro de las disrupciones, ya que estamos frente a una anomalía estructural de un órgano, sistema o parte del cuerpo intrínsecamente normal producida por un daño externo como una disrupción vascular o un teratógeno, es decir, genéticamente es normal, pero algún factor interrumpe su desarrollo.<sup>15</sup>



**Fig. 5 A y B Paciente con LPH bilateral. Fotografías tomadas por el Dr. Jonathan Marín Melo.<sup>3</sup>**

El riesgo de tener un hijo con una hendidura se basa en una serie de factores que suelen ser únicos para una determinada familia. Entre estos factores se encuentran el número de integrantes de la familia que tienen hendidura, la cercanía familiar entre ellos, la raza, el sexo de los individuos afectados y el tipo de hendidura que tiene cada uno de ellos, una vez excluido un síndrome o trastorno complejo, se puede ofrecer a la familia un consejo acerca del riesgo de recidiva de una hendidura. Ninguna prueba genética puede determinar la

probabilidad de una persona de tener un hijo con hendidura. Cada progenitor tiene aproximadamente un riesgo de 1:700 de tener un hijo con hendidura. Cuando los padres tienen ya un hijo con hendidura, el riesgo de que el siguiente niño (y cada niño sucesivo) esté afectado es del 2 al 5% (es decir, de dos a cinco posibilidades entre 100). Si más de una persona en la familia inmediata tiene una hendidura, el riesgo aumenta al 10 o 12% (es decir, casi uno de cada diez). Un padre que tiene una hendidura presenta de un 2 a un 5% de posibilidades de que su hijo o hija tenga una hendidura. Si el padre con una hendidura tiene también un pariente cercano con una hendidura, el riesgo de que sus hijos nazcan con una hendidura aumenta al 10 o 12%. Los hermanos no afectados de un niño con una hendidura tienen un riesgo mayor de tener un hijo con una hendidura (1% o uno de cada 100, en comparación con uno de cada 700 cuando no existe historia de hendidura). Si hay también un síndrome, el riesgo de recidiva dentro de una familia asciende a tanto como el 50%.<sup>10</sup>

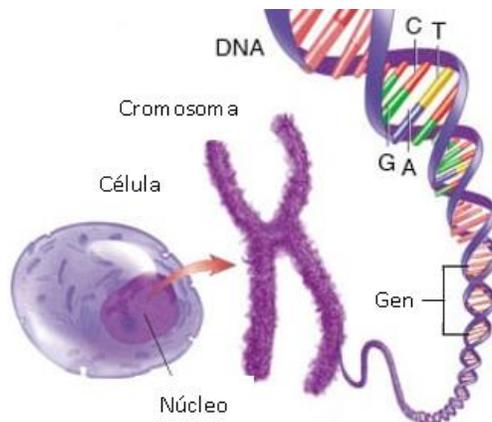
### **3.3.3 Genético**

En el caso de las hendiduras no sindrómicas, se pensó inicialmente que la herencia jugaba un papel significativo en su etiología. A pesar de ello, los estudios han relacionado la genética con solo el 20 al 30% de los pacientes con labio o paladar hendido. Incluso en los individuos cuya base genética confirma la tendencia familiar a las hendiduras faciales, no se comprende totalmente el modo en que se hereda. La causa no es un simple caso de herencia mendeliana dominante o recesiva, sino que es multigenética. La mayoría de las hendiduras no sindrómicas parecen deberse a una interacción entre los genes de la persona (es decir, la predisposición genética) y ciertos factores en el ambiente externo e intracelular que pueden estar o no perfectamente identificados.<sup>8</sup>

Aunque existe generalmente acuerdo en que la herencia es probablemente el factor aislado más importante en el LH y el PH.<sup>16</sup>

El desarrollo orofacial es un proceso de múltiples pasos que involucra una secuencia de eventos altamente coordinada y en el momento oportuno, que incluyen la proliferación celular, la migración celular, la apoptosis, la diferenciación, así como la fusión celular y tisular. Esto implica una multitud de vías de señalización y eventos transcripcionales cuya interrupción conduciría a la fisura.<sup>17</sup>

La patogénesis del FLPNS (fisuras labio palatina no sindrómica) implica la expresión desregulada de múltiples genes, estos genes juegan un papel importante en la regulación del desarrollo de la región craneofacial, la desregulación de estos genes está asociada con el desarrollo de hendiduras craneofaciales, pero los mecanismos exactos no siempre se conocen con claridad. Estos genes y sus proteínas codificadas (fig. 6) se han estudiado principalmente utilizando modelos animales, pero los estudios en tejidos de hendidura humana son limitados debido a preocupaciones éticas y la falta de material disponible.<sup>18</sup>



**Fig. 6 Estructura genética de las células.**<sup>4</sup>

Los genes expresados en el Cuadro 1, como el homeobox DLX, pertenecen a factores de transcripción que contienen homeodominio que son necesarios durante el desarrollo embrionario en procesos de neurogénesis y formación de patrones de extremidades. Los genes DLX se expresan en los primordios de la región facial en desarrollo en diferentes patrones, tanto regional como temporalmente. DLX4 se ha asociado con la formación de fisuras orofaciales en humanos donde se identificó un polimorfismo DLX4 (c.546\_546delG, que predice p.Gln183Argfs \* 57) en una madre y su hijo con labio y paladar hendido bilateral. Recientemente, se han analizado múltiples polimorfismos del gen DLX4 dentro de la población china, pero no se identificó claramente una correlación significativa con la formación de hendiduras orofaciales no sindrómicas.

El gen Homeobox B3 (HOXB3) codifica un factor de transcripción que regula el proceso de migración de las células madre de la cresta neural. También juega un papel en la formación del aparato faríngeo y derivados de las bolsas del tercer y cuarto arco faríngeo, incluidas las glándulas paratiroides y el timo. HOXB3 junto con HOXA3 y HOXD3 regulan la migración del timo y las glándulas paratiroides a sus posiciones correctas. La alteración de la función de estos genes en ratones mostró una formación defectuosa de estos órganos de la garganta.

El gen Sonic Hedgehog (SHH), codifica una proteína que es una parte esencial de la vía de señalización de Shh, que es necesaria para el desarrollo craneofacial adecuado, especialmente la formación del paladar y el desarrollo frontonasal. La alteración de la vía SHH se asocia con hendiduras orofaciales. La señalización SHH promueve la proliferación de células de la cresta neural craneal durante la formación del labio superior y la interrupción de esta vía puede conducir al desarrollo del labio hendido. SHH también es importante en la formación del paladar hendido. SHH se expresa en las arrugas epiteliales y mantiene las interacciones epitelio-mesenchimatosas

necesarias para la formación del paladar secundario. La señalización excesiva de Shh provoca una disminución en la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) / Wnt, lo que induce la formación de paladar hendido.<sup>18</sup>

El gen 2 del homeobox del segmento muscular (MSX2), es un miembro de la familia de genes divergentes que contienen homeobox. Las mutaciones del gen MSX2, se han asociado con la formación de diferentes fenotipos de labio y paladar hendido. MSX2 junto con MSX1 es detectable en el esqueleto craneofacial en desarrollo, incluidos el maxilar, la mandíbula, los gérmenes de los dientes y el cartílago de Meckel. Los ratones mutantes nulos a MSX2, muestran un fenotipo caracterizado por amelogénesis defectuosa, dismorfología de la raíz del diente y otras anomalías en los dientes, defectos de osificación del cráneo, foramen calvarial persistente y defectos en la osificación endocondral. En humanos, las mutaciones del gen MSX2, se asocian con craneosinostosis tipo Boston. La pérdida de la función en el gen homeobox debido a las mutaciones en MSX1 da como resultado paladar hendido en ratones.<sup>8,18</sup>

Otro elemento importante en la embriogénesis de las fisuras labio palatinas no sindrómicas (FLPNS), es la expresividad hística de la proteína morfogenética de hueso (BMP), la cual tiene receptores embrionarios que intervienen en la apoptosis celular. Wei Liu y col., en el 2005, demostraron que la inactivación del receptor tipo 1 de la BMP (Bmp0r1a) en el hueso palatino generaba la disminución de tejido mesenquimal maxilar, lo que aumenta la apoptosis celular a este nivel. La inactivación del gen Bmp4 que determina la BMP tipo 4, generó la aparición de fisura labial aislada, este estudio demostró que la supresión de la BMP genera alteraciones en la dentinogénesis de la zona de la fisura.<sup>19</sup>

Los genes MSX, son especialmente relevantes en las interacciones epitelio-mesenquimatosas de los miembros y de la cara. Al igual que la pérdida de

función de los receptores BMP tipo 1 en los primordios craneofaciales, se traduce en fisura labio palatina, mientras que la deficiencia de BMP4, da resultado de labio hendido sólo; esto nos demuestra que la señalización de BMP tiene funciones distintas en el desarrollo del labio contra el paladar secundario. Los miembros de la familia BMP inducen la formación ósea y están implicados en la regulación de la proliferación celular, la apoptosis celular programada y la migración celular, entre otras funciones. A pesar de la reciente identificación de genes que probablemente influyan en el riesgo de FLPNS. Los resultados todavía no han tenido ningún impacto directo en asesoramiento genético o gestión clínica y la mejora en la información epidemiológica, sin embargo, permite mejorar la estimación del riesgo en recurrencia familiar.<sup>8,18</sup>

La BMP7, se expresa predominantemente en el epitelio y mesénquima de varias estructuras orofaciales, incluidos los bordes de los estantes palatinos. *En un estudio realizado con ratones por Qiongqiong Yu y col., en 2015 se demostró que las deleciones de BMP7 en modelos animales que cumplen su función en la formación del paladar.*<sup>20</sup>

Thaleia y col., realizaron un estudio en 2013 y mencionan qué las estructuras orofaciales requieren Bmp7 para la formación del paladar secundario y encontraron que la ausencia combinada de Bmp7 en varias estructuras orofaciales es necesaria para causar el fenotipo del paladar hendido.<sup>21</sup>

La familia de sitios de integración MMTV tipo sin alas, miembro 3A (WNT3A), junto con otros genes WNT, se han asociado con la formación del labio y el paladar hendido. WNT3A se ha detectado en diferentes localizaciones craneofaciales: en el paladar primario, paladar secundario y labio superior en desarrollo y regulan la especificación regional de la cara en desarrollo. En modelos de ratón, se ha detectado actividad transitoria de señalización de Wnt en progenitores dérmicos subectodérmicos y progenitores de huesos craneales, lo que sugiere un papel instructivo en la formación de estas

estructuras craneofaciales. La actividad de señalización persistente de Wnt puede detectarse durante el desarrollo de los dientes.<sup>18</sup>

La proteína E1 (FOXE1) es un factor de transcripción, que contiene un dominio forkhead de unión al ADN. La disfunción de FOXE1 se asocia con la formación de paladar hendido y disgenesia de la glándula tiroides en modelos de ratón, pero en humanos las mutaciones de FOXE1 homocigóticas causan el síndrome de Bamforth-Lazarus caracterizado por paladar hendido e hipotiroidismo congénito. Se ha detectado expresión de FOXE1 en el epitelio, que sufrirá fusión entre los procesos medial nasal y maxilar. El LH con o sin paladar hendido y los fenotipos aislados del paladar hendido se han asociado con mutaciones de FOXE1.

El gen PAX7 es un factor de transcripción, que se asocia con la formación de labio y paladar hendido, se expresa en la región craneofacial en desarrollo dentro de las células de la cresta neural. Los polimorfismos del gen PAX7 se han asociado significativamente con el labio y paladar hendido en estudios de asociación de una amplia población del genoma. PAX7 junto con el gen PAX3 regula el desarrollo de la región craneofacial y los ratones con alteraciones de los genes PAX3/PAX7, exhiben una detención del crecimiento de las células de la cresta neural craneal en la región frontonasal, lo que lleva a la formación de la hendidura frontal en modelos de ratones.

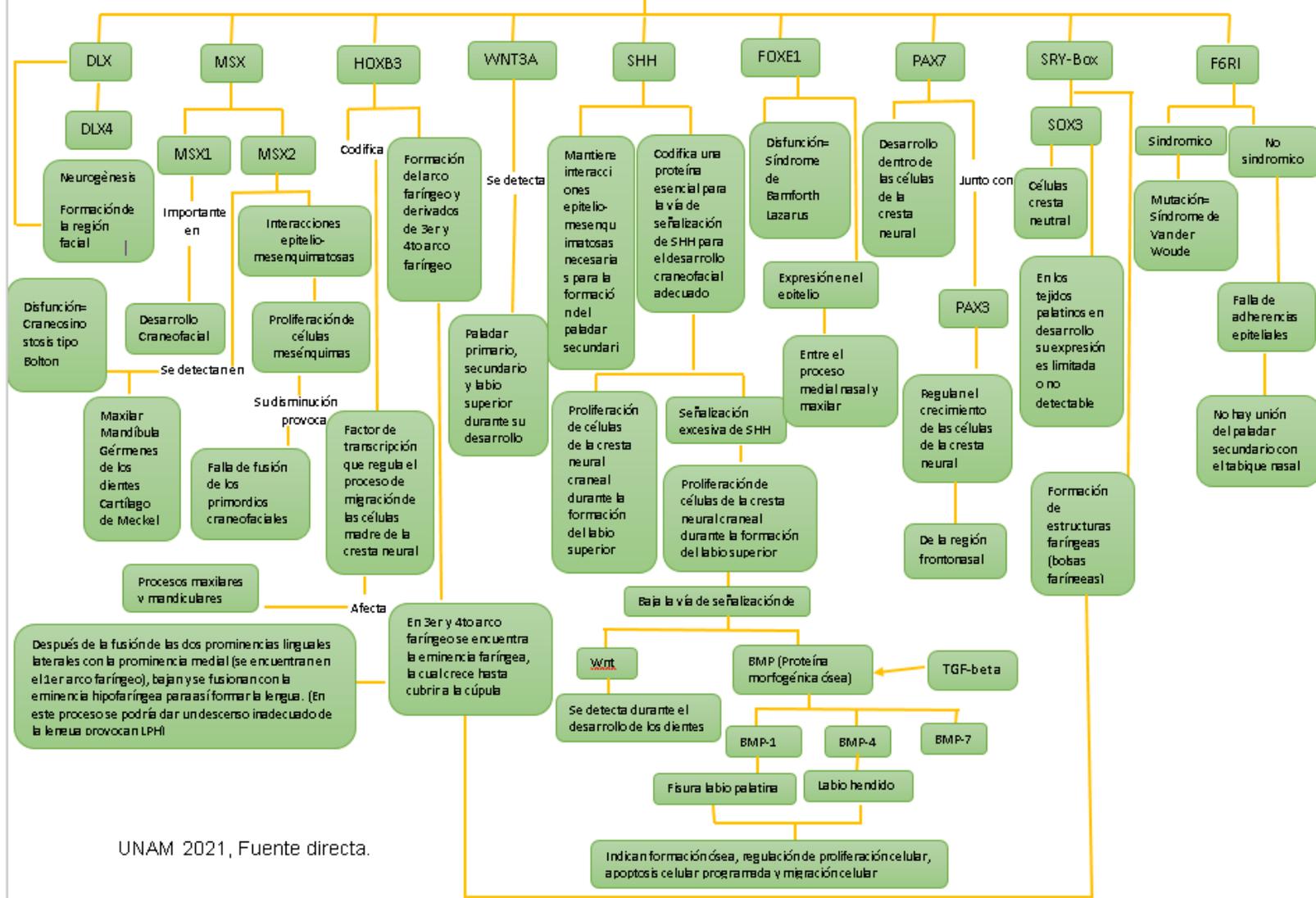
Se ha detectado la expresión del gen SRY-Box Transcripción Factor 3 (SOX3) en células de la cresta neural. Se ha encontrado que SOX3 está involucrado en la formación más temprana de las estructuras faríngeas, incluida la formación de bolsas faríngeas, que segmenta la región faríngea e individualiza cada arco faríngeo, múltiples genes SOX diferentes, se expresan dentro de los tejidos palatinos en desarrollo y los primordios dentales en desarrollo en ratones, pero la expresión de SOX3 en estas áreas es limitada o no es detectable.<sup>18</sup>

En cuanto a la biología molecular, hay estudios que muestran que los niveles bajos de glicoproteínas en los procesos palatinos en las primeras semanas están relacionados con la aparición de FLPNS, este déficit molecular determina la ruptura de la membrana medial del epitelio palatino. Gassibe y col., en el 2005, reportaron estudios realizados en Estados Unidos, Italia y el norte de Europa en el que revelan la asociación del locus que regula la actividad del Factor-6 regulador de interferón (F6RI) como un importante modificador genético en este tipo de disrupción multifactorial.<sup>19</sup>

Las mutaciones en IRF6 se identificaron por primera vez, en el síndrome de Van der Woude que puede incluir fisura labio palatina o paladar hendido aislado junto con anomalías dentales y fístulas del labio. Después otras investigaciones mostraron que los alelos comunes en IRF6 se asociaron con fisura labial no sindrómica. El papel del IRF6 en las fisuras labio palatinas se ve apoyado por el análisis de modelos animales. Investigaciones recientes han demostrado que el IRF6 mutante en ratones da lugar a una epidermis hiperproliferativa que falla en la diferenciación terminal, lo que conduce a múltiples adherencias epiteliales que pueden ocluir la cavidad oral y dar como resultado un paladar hendido. La función de IRF6 está relacionada con la formación de tejido conectivo. Este gen codifica un miembro de la familia del factor de transcripción regulador de interferón.<sup>8</sup>

Cuadro 1

GENES QUE PARTICIPAN EN LA FISURA LABIO PALATINA



UNAM 2021, Fuente directa.

En este componente encontramos subdivisiones de acuerdo con el tipo de herencia que confluyen en la fisura labio-palatina.

a) Herencia monogénica (Influida por un solo gen): autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X, dominante ligada a X y dominante ligada a Y. La formación de fisuras se presenta en numerosos síndromes, sin embargo, la formación de fisuras parece ser monogénica, más que poligenética.

b) Herencia poligenética (Influidos por varios genes diferentes que actúan juntos): en este contexto se supone que cada individuo es portador de algún riesgo genético para la formación de fisuras y solo si los riesgos combinados de los progenitores superan un umbral mínimo aparece en su descendencia la formación de la fisura, ésta es la causa más común de labio y paladar hendido. Esta herencia se entiende como aquellos rasgos controlados por gran cantidad de genes, pero que a su vez pueden ser afectados e influenciados por el ambiente. Esta teoría se reafirma, ya que varios estudios demostraron que la mayoría de las madres de hijos con labio y paladar hendido presentaban con antecedentes de ingestión de drogas como las benzodiazepinas (diazepam) o anticonvulsivos (fenitoína), edad materna de riesgo, patologías psiquiátricas (como depresión) e incluso diabetes gestacional, lo que muestra la asociación entre el componente genético y el externo de carácter ambiental en la organogénesis y desarrollo del embrión.<sup>4,16</sup>

c) Aberraciones cromosómicas: estudios genéticos indican que FLPNS presentan una gran complejidad genética en su causa, muchos reportes de diferentes autores muestran diferentes genes candidatos a asumir la responsabilidad de la aparición de esta afección, en el mapeo de las diferentes regiones cromosómicas. La asociación de diferentes estudios ha sugerido la presencia constante de un locus determinante de la fisura, localizado en el cromosoma 6p, sobre esta base se han realizado investigaciones en marcadores genéticos microsatélite en el loci 6p22-25 en los pacientes con

FLPNS sin tener aún conclusiones definitivas. En el libro “Human gene mapping” (1996) se publicó oficialmente que los loci hasta ahora están involucrados en las fisuras palatinas, sindrómicas o no son el Xq21.1 y el q21.31.<sup>12</sup>

En Alemania, el Instituto de Genética Humana de la Universidad de Bonn, investigadores liderados por Elisabeth Mangold, han conseguido identificar dos variantes genéticas comunes asociadas con el labio y/o paladar hendido no sindrómico. Estos investigadores han descubierto que existen dos variantes genéticas, en el cromosoma 17q22 y en el cromosoma 10q25, que se relacionan con un mayor riesgo de presentar esta malformación.<sup>22</sup>

Según el momento y el tiempo en que los factores teratogénicos actúen dentro de la cronología de la formación facial, el resultado será una fisura que afecte al labio y el reborde alveolar, una fisura palatina o la asociación de ambos. Puede formar parte de un síndrome más complejo (casos sindrómicos) o aparecer de manera aislada (casos no sindrómicos).<sup>8</sup>

### 3.3.4 Ambientales

La mayor parte de los factores de riesgo de LPH son ambientales (fig. 7), como se observa en los siguientes incisos:



Fig. 7 Riesgos ambientales para LPH.<sup>5</sup>

### 3.3.4.1 Toxicomanías

#### a) Alcoholismo

El alcohol es un teratógeno humano que produce una variedad de efectos según el momento de la exposición y la cantidad de alcohol consumida. Uno de los resultados mejor descritos y más graves del consumo excesivo de alcohol por parte de la madre es el síndrome de alcoholismo fetal, que se caracteriza por un patrón específico de malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento prenatal o posnatal y trastornos del sistema nervioso central. El labio con o sin paladar hendido se presenta en alrededor del 9 al 18% de los bebés con síndrome de alcoholismo fetal, pero no es un diagnóstico del síndrome.<sup>23</sup>

Aros en 2008, menciona que el alcohol en la sangre de la madre pasa al bebé a través del cordón umbilical (fig. 8), lo que provoca que algunas células fetales mueran, otras disminuyen su proliferación y otras parecen no afectarse. Los mecanismos ya identificados incluyen muerte celular, reducción de la proliferación, alteraciones de migración, pérdida de adhesión, alteraciones en la diferenciación, función celular y desregulación de genes. También se ha demostrado que el alcohol afecta receptores de membranas de neurotransmisores y disminuye el crecimiento de dendritas; inhibe en forma competitiva la enzima que transforma retinol a ácido retinoico (metabolito que modula los genes que regulan el desarrollo) y produce déficit de folato que también es fundamental en las etapas iniciales del período embrionario. La exposición a factores de riesgo en el embarazo, como el alcohol puede inducir las fisuras de labio y paladar. Cuando el alcohol se combina con otros factores, tales como el tabaco, las



Fig. 8. Paso del alcohol de la sangre de la madre al bebé.<sup>6</sup>

drogas y además otros factores sociodemográficos el riesgo es considerablemente más alto.<sup>24</sup>

Los efectos teratogénicos del consumo materno de alcohol durante el embarazo incluyen anomalías de las estructuras craneofaciales derivadas de las células de la cresta neural craneal.<sup>25</sup>

Romitti y col., en 2008, realizaron un estudio en el que concluyeron que la medición de la cantidad de bebida no es muy precisa y los diferentes tipos de alcohol pueden afectar el resultado de manera diferente, es decir, si una bebida tiene un mayor contenido de alcohol por volumen, tiene un mayor riesgo de desarrollar paladar hendido.<sup>26</sup>

El consumo materno de alcohol es controvertido, aunque el consumo excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo, la confusión entre el consumo de cigarrillos y alcohol se produce con frecuencia y sus efectos deben analizarse de forma independiente.<sup>18</sup>

El consumo excesivo de alcohol puede ser un indicador de mecanismos de afrontamiento negativos, o los posibles efectos teratogénicos del alcohol pueden ser más fuertes en presencia de estrés.<sup>27</sup>

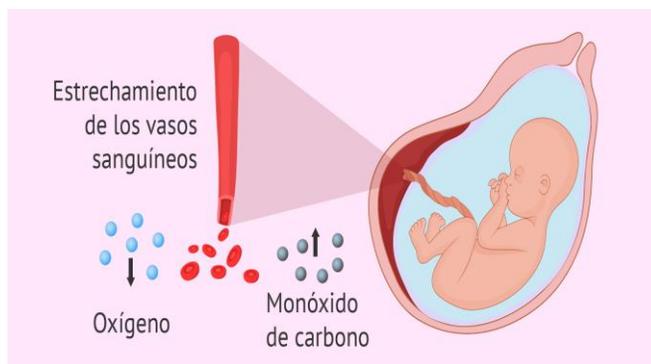
Un estudio realizado por Lisa A. DeRoo y col., en 2008, sugiere que el consumo excesivo de alcohol materno (un promedio de  $\geq 5$  tragos por ocasión) en el primer trimestre aumenta el riesgo de hendiduras orales en los bebés. Estos datos sobre posibles efectos teratogénicos adicionales del alcohol refuerzan el mensaje de salud pública de que las mujeres no deben beber alcohol durante el embarazo.<sup>23</sup>

## b) Tabaquismo

La nicotina se ha identificado como uno de los principales componentes del humo del tabaco y es un teratógeno para el sistema nervioso, el monóxido de carbono se ha indicado como un posible teratógeno. El humo del tabaco contiene más de 7000 compuestos químicos, cientos de los cuales tienen efectos nocivos en los seres humanos, por lo tanto, es importante investigar las posibles asociaciones entre LPH y el tabaquismo y / o la exposición al humo del tabaco durante el embarazo.<sup>28</sup>

Bush y col., en el 2000, mencionan que los mecanismos por los cuales el tabaco provoca daño en el feto aún no están totalmente definidos. Se sabe que los elevados niveles de carboxi-hemoglobina que se encuentran en la sangre materna y fetal cuando la madre fuma en el embarazo, pueden ocasionar hipoxia fetal crónica, la cual, combinada con las propiedades vasoconstrictoras de la nicotina y la reducción de la liberación de elementos nutricionales fetales, provocan el retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>24</sup>

Los mecanismos no se comprenden con precisión, pero se cree que incluyen: la acción vasoconstrictora de la nicotina que causa la reducción del flujo sanguíneo a la placenta; el monóxido de carbono se une a la hemoglobina de modo que hay menos oxígeno disponible para los tejidos fetales y placentarios, lo que provoca hipoxia fetal; interrupción de la neogénesis vascular y alteración de la función endotelial en la madre, así como en las circulaciones fetales (fig. 9). Se desconoce cómo algunos o todos estos mecanismos pueden causar una variedad de malformaciones congénitas.



**Fig. 9 Riesgos por fumar tabaco durante el embarazo.<sup>7</sup>**

Ciertamente, la morfogénesis anormal puede ser producida por toxinas y/o hipoxia/isquemia que interfieren con la proliferación o migración celular o ambas, en el momento de tal agresión en relación con períodos sensibles o críticos de organogénesis, que pueden presentar solo pequeñas ventanas de oportunidad (unos pocos días o incluso horas), combinados con diferentes umbrales de daño en los tejidos fetales, podría determinar qué órgano o sistema se ve afectado.<sup>29</sup>

Angulo y col., en 2017, encontraron que el consumo de tabaco y la falta de suplementación con ácido fólico se asocian significativamente con labio y paladar hendido.<sup>20</sup>

El tabaquismo materno aumenta el riesgo de LPH hasta en un 30% y se ha informado sistemáticamente de un efecto dosis-respuesta.<sup>11</sup>

Shaw y col., en 1996, encontraron fuerte asociación entre *TGF $\alpha$*  (Factor de crecimiento transformante alfa, localizado en la región cromosómica 2p13), de la variante genética y el tabaquismo materno, se identificaron como un factor de riesgo para el desarrollo de hendiduras. Se ha informado que *MSX1* es un gen candidato para causar hendiduras no sindrómicas y diferentes estudios también apoyaron la correlación entre *MSX1* y factores ambientales. Romitti y col., en 1999 mencionan que la interacción entre ciertas variantes alélicas de *MSX1* y factores ambientales como el consumo de alcohol y el tabaquismo durante el embarazo, aumentan las posibilidades de LPH.<sup>30</sup>

Honein y col., en 2014, concluyen que el tabaquismo materno durante el embarazo, es un factor de riesgo reconocido para las fisuras de labio y paladar y se estima que podría evitarse el 6.1% mediante la eliminación del tabaquismo materno.<sup>24</sup>

Vale la pena considerar el uso de la terapia de reemplazo de nicotina (NRT) durante el embarazo. Está disponible en varias formas diferentes (parches, goma de mascar y aerosol) y se ha demostrado que es eficaz para dejar de

fumar (fig. 10). Existe alguna evidencia de que es seguro durante el embarazo, con respecto a la muerte fetal y la restricción del crecimiento fetal, se utiliza cada vez más, con el apoyo de las directrices nacionales (por ejemplo, en el Reino Unido), sin embargo, hay poca información sobre las malformaciones congénitas y es aconsejable una actitud cautelosa. La opinión de que la NRT es más segura que fumar es ampliamente aceptada, pero son de especial preocupación las mujeres que toman NRT y continúan fumando también, especialmente en el primer trimestre. La mayoría de las malformaciones asociadas con el tabaquismo materno tienen morbilidad física y psicológica para el bebé y los padres, a menudo de por vida y con costos de servicios de salud significativos para hospitalizaciones y duración de la estadía.<sup>29</sup>



Fig. 10 Terapia de reemplazo de nicotina (NRT).<sup>8</sup>

La definición de cigarrillo electrónico contenida en la Directiva 2014/40/UE es la misma que la de Dispositivo susceptible de liberación de nicotina (DSLN). Los riesgos demostrados asociados a su uso o a la exposición a su aerosol son los siguientes: a corto plazo, se han encontrado efectos fisiológicos adversos en las vías respiratorias similares a aquellos asociados al humo del tabaco, sustancias cancerígenas en líquidos y emisiones de cigarrillos electrónicos, se han descrito numerosas intoxicaciones y efectos adversos relacionados con estos productos, algunos severos. La utilización de estos productos genera emisión de propilenglicol y glicerina, estos compuestos al ser inhalados, producen irritación de las vías respiratorias lo cual conlleva al agravamiento de enfermedades del tracto respiratorio y pueden propiciar infecciones, además, al ser sometidos a combustión, estos compuestos

generan pequeños compuestos orgánicos como son el formaldehído, el acetaldehído y la acroleína, todos estos compuestos son mutagénicos y cancerígenos, que pueden contaminar los espacios cerrados con los consecuentes riesgos por exposición pasiva. Por tanto, la utilización de líquidos para inhalación tiene efectos para la salud, incluso en el caso de los que no llevan nicotina.<sup>31</sup>

### **c) Drogadicción**

El consumo de drogas de abuso por parte de la madre gestante puede ocasionar un variado grupo de alteraciones al feto y al neonato. Teóricamente, estas alteraciones pueden deberse a cuatro mecanismos causales básicos: intoxicación, supresión, modo de uso de la droga y tipo de vida de la madre. Sin embargo, en la práctica clínica las consecuencias de estos cuatro mecanismos son, en la mayoría de las ocasiones, indiferenciables, se distinguen por:

1. Morbilidad por intoxicación: el uso de drogas por la gestante hace que los órganos del embrión/feto se expongan a sustancias posiblemente nocivas para su desarrollo.
2. Morbilidad por supresión: durante el embarazo, los episodios de abstinencia maternos pueden ocasionar daño al embrión/feto, además, tras el nacimiento, la separación brusca de niño y madre da lugar al cuadro de abstinencia neonatal aguda.
3. Morbilidad por modo de uso de la droga: algunas sustancias generan patología por su modo de consumo. Así, la vía intravenosa se asocia a ciertas enfermedades (infecciosas, tóxicas o teratogénicas) cuyo origen reside en el consumo con jeringuillas compartidas, la escasa higiene de las punciones, el uso de sustancias que adulteran la heroína.

4. Y morbilidad por el tipo de vida de la madre: las madres en consumo de sustancias de abuso están, generalmente, desnutridas, poco cuidadas, con gestaciones mal controladas y viviendo en ambientes marginales. La mayoría de las sustancias psicoactivas atraviesan la placenta por difusión pasiva, pudiendo así ejercer su toxicidad sobre el feto.<sup>32</sup>

El transporte placentario de sustancias, de la madre al feto y del feto a la madre, se establece alrededor de la quinta semana de vida embrionaria (fig. 11). Sin embargo, antes de formarse la placenta, cualquier sustancia puede actuar directamente sobre las células embrionarias o, por otra vía, sobre los órganos maternos, en este caso, se altera su función y afecta de forma indirecta al feto, casi todas las sustancias de abuso cruzan fácilmente la placenta durante el embarazo, exponiendo al embrión/feto a concentraciones iguales, o incluso superiores, a las que tiene su madre en sangre.<sup>33</sup>



**Fig. 11 Transporte de drogas de la madre al feto por medio de la placenta.<sup>9</sup>**

Ruoti y col., en 2009, mencionan que es probable que la interacción entre los componentes del humo del tabaco y otras sustancias químicas, en particular las drogas recreativas, sea bastante común. Algunos de estos (p. Ej., Cocaína y dexanfetamina) también tienen acciones vasoconstrictoras.<sup>29</sup>

Estas sustancias atraviesan la placenta por difusión pasiva, pueden ejercer su toxicidad sobre el feto, producen efectos teratogénicos, alterando la organogénesis y organización tisular.<sup>24</sup>

### **3.3.4.2 Ausencia de vitaminas y fármacos**

#### **a) Ácido fólico B9 y vitaminas B6 y B12**

El folato es una vitamina B (B9) soluble en agua presente en las leguminosas, de hoja verde, vegetales, como espinacas, hojas de nabo, algunas frutas, como los cítricos y los jugos.<sup>21</sup>

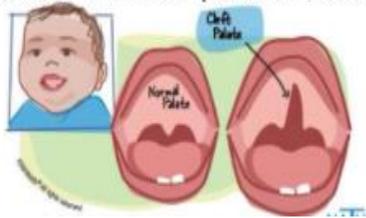
Existe evidencia de que el consumo de multivitamínicos con ácido fólico disminuye la incidencia de afecciones perinatales, tales como defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, urinarias, fisuras labio palatinas, defectos de extremidades y estenosis hipertrófica del píloro. En el caso de las fisuras labio-palatinas (fig. 12), existe evidencia de que el consumo de multivitamínicos maternos que contengan ácido fólico, son un factor protector para el desarrollo de fisuras labio palatinas, logrando una disminución del riesgo. Los metanálisis de Goh y col. en 2006, realizado en ratas y Johnson y col. en 2007, experimentado en humanos, sugieren que el uso de suplementos vitamínicos durante el embarazo, disminuyen el riesgo de fisuras de labio con o sin paladar, respectivamente, pero el efecto para las fisuras de paladar es menor, aunque con un intervalo de confianza que no descarta el valor nulo en el metanálisis de Johnson y col., esta observación sugiere que la fisura de labio con o sin paladar es una entidad fisiopatológica diferente a la fisura de paladar, pero que ambas comparten algunos factores de riesgo. Se puede decir que plantea que los multivitamínicos con ácido fólico disminuyen el riesgo de fisuras de labio con o sin paladar, pero la evidencia en el caso de las fisuras de paladar, aún no es concluyente.<sup>34</sup>



**Fig. 12 A y B Paciente con LH unilateral incompleto izquierdo y PH incompleto. Fotografía tomada por el Dr. Jonathan Marín Melo.<sup>3</sup>**

El ácido fólico es el sintético y la forma más estable de folato, se usa a menudo en los suplementos y en alimentos fortificados. McNulty en 2004, menciona que la biodisponibilidad del ácido fólico es de aproximadamente 70% más alto que el del folato contenido naturalmente en los alimentos. Johnson y Litte en 2008, refieren que tanto el folato como el ácido fólico juegan un papel importante en la síntesis y metilación del ADN, así como en el metabolismo de los aminoácidos y sus derivados, como la homocisteína; sin embargo, también mencionan que no se puede establecer claramente una relación entre la deficiencia de ácido fólico y el desarrollo de paladar hendido. Hay revisiones que indican que no hay pruebas sólidas de una asociación entre las hendiduras orales y la ingesta de ácido fólico solo. Obican y col., en 2010,

El consumo de ácido fólico en los primeros meses de embarazo reduce el riesgo de fisura labial con o sin paladar hendido para el bebé.



**Fig. 13 Consumo de ácido fólico para la prevención de LPH.<sup>10</sup>**

demonstraron que la toma periconcepcional del ácido fólico reduce la incidencia de defectos de tubo neural, malformaciones congénitas, tales como las fisuras labio palatinas (fig. 13), algunas malformaciones del tracto urinario, defectos cardíacos y tumores del sistema nervioso central. Una alta incidencia de malformaciones podría ser evitadas si la mujer toma ácido fólico,

durante los tres primeros meses de embarazo, siendo la dosis óptima aconsejada de ácido fólico oral de 400 microgramos diarios.<sup>24, 26</sup>

El ácido fólico actúa también como cofactor en la síntesis purinas y pirimidinas, precursores en la formación de ADN, ARN y de otras sustancias como, fosfolípidos, neurotransmisores y hormonas. Debido al crecimiento, maduración y proliferación celular del embrión, los requerimientos metabólicos de folatos se ven aumentados durante el embarazo y el periodo periconcepcional, por lo tanto, su déficit puede afectar el normal crecimiento de los tejidos y órganos del feto, lo que genera malformaciones congénitas. Existen células especialmente sensibles al déficit de folatos, las células derivadas de la cresta neural tienen una alta expresión de receptores de folatos en la membrana celular, lo cual refleja una alta demanda de folatos, estas células tienen un rol importante en el desarrollo facial y su detención de los procesos migratorios durante la embriogénesis, se asocian a distintos fenotipos de defectos craneofaciales, incluidos las fisuras labio-palatinas.<sup>34</sup>

Cenizal y col., en 2005, concluyen que existe alguna evidencia de que el ácido fólico u otras multivitaminas podrían reducir la prevalencia al nacer de defectos distintos del tubo neural, sin embargo, Bower y col., mencionan que para ellos la evidencia no es consistente.<sup>29</sup>

Un metaanálisis realizado por Goh Yi y col., en 2006, concluyó que el consumo de ácido fólico antes y durante el embarazo se asoció con un menor riesgo de varios defectos de nacimiento, incluidos el labio y el paladar hendido. Otro estudio de Wilcox y col., en 2007, mostró que el consumo de ácido fólico durante el embarazo redujo el riesgo de labio hendido hasta en un 30% con 400 microgramos por día o dosis más altas, ajustadas por variables de confusión como el tabaquismo.<sup>35</sup>

Se ha encontrado que la suplementación con folato al comienzo del embarazo reduce el riesgo de un tercio a tres cuartos, aunque no todos los estudios han

reportado significación estadística. El efecto protector varía entre poblaciones y esto puede reflejar un fuerte componente genético en la vía del metabolismo del folato.<sup>18</sup>

Se es de especial interés el déficit de folatos o B9, en el desarrollo de fisuras labio palatinas, luego de observar la disminución en la ocurrencia de otras malformaciones congénitas, cuando aumenta la ingesta de ácido fólico. Las vitaminas B6, B12 y B9 (fig. 14), son fundamentales en los ciclos de metilación y se ha adjudicado que su deficiencia puede crear alteraciones en la embriogénesis. En el caso de la vitamina B6, es una coenzima que se encuentra relacionada con el metabolismo de los aminoácidos y en procesos de metilación. La vitamina B6, participa en la transformación de homocisteína en cistationina y cisteína, su déficit puede llevar a niveles elevados de homocisteína, al igual que en los casos de déficit de vitamina B9 (ácido fólico). La hiperhomocisteinemia tiene un efecto tóxico en el endotelio y es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares en el adulto, pero su efecto a nivel del feto aún se encuentra en estudio. Wong y col. en 1999, encontraron que los niveles bajos de vitamina B6 y altos niveles de homocisteinemia se encuentran asociado con el desarrollo de fisuras labio palatinas. Dado que el déficit de B12 pueden alterar el ciclo del folato, se especula que pudiese participar en el desarrollo de defectos del tubo neural y en fisuras labio palatinas. La evidencia científica es insuficiente actualmente para adjudicarle un rol preventivo en el caso de fisuras labiopalatinas.<sup>34</sup>

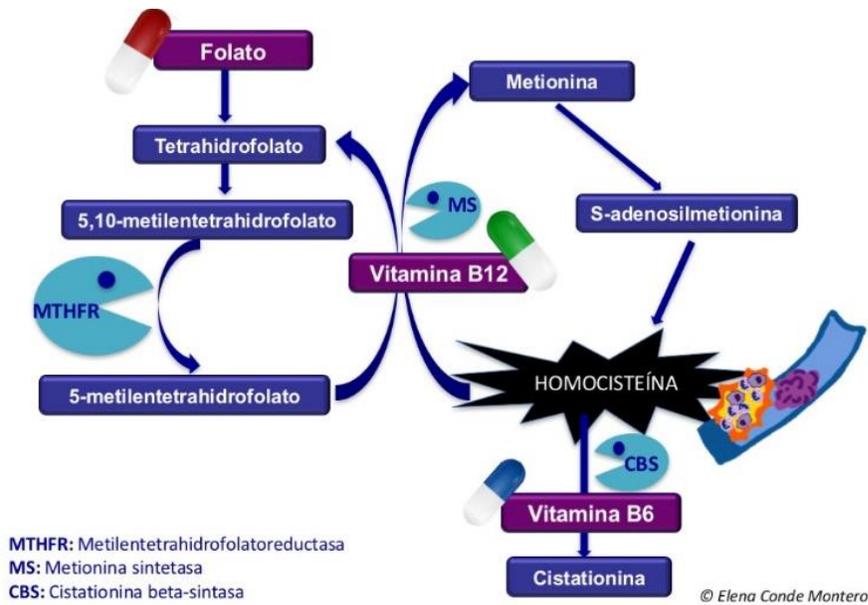


Fig. 14 Ácido fólico, vitamina B6 y B12 para reducir niveles de homocisteína.<sup>11</sup>

## b) Zinc

Dentro de los déficits nutricionales, se ha postulado la existencia de una asociación entre fisuras labio palatinas con el déficit de zinc (fig.15), ya que es un nutriente fundamental para la correcta acción de varias enzimas y hormonas, que son críticas para el desarrollo fetal del sistema nervioso central. Hozyasz y col., en 2015, en un estudio de casos y controles, encontraron que niveles de zinc en sangre iguales o menores a  $47,1 \mu\text{mol/L}$  se presentan 2,5 veces más frecuentemente en madres de niños con fisuras faciales.<sup>34</sup>

El nivel de zinc en plasma ha sido el indicador más común de deficiencia de zinc en el embarazo; no obstante, este indicador puede disminuir aun en presencia de un estado adecuado de nutrición en la madre, debido a una expansión del volumen plasmático durante el embarazo, en la mayoría de los estados gestacionales, se han encontrado correlaciones entre el zinc en plasma con una serie de complicaciones durante el embarazo, entre las que

destacan un trabajo de parto más prolongado, hipertensión, hemorragias después del parto, abortos y malformaciones congénitas.<sup>36</sup>

La deficiencia de zinc, es un elemento importante de la migración neuronal, causa fisuras en los animales y puede aumentar el riesgo en los humanos.<sup>18</sup>

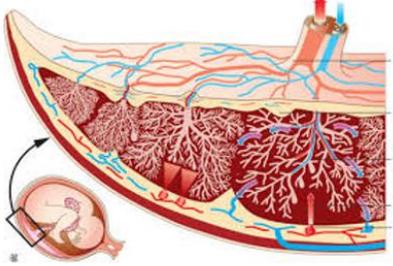
El zinc es un cofactor de varias metaloenzimas y un componente de proteínas, hormonas y neuropéptidos, es crucial para el desarrollo embrionario, la multiplicación celular, la diferenciación y la apoptosis, así como para la integridad de las membranas celulares. El papel de la nutrición materna con zinc en las hendiduras bucales humanas no está claro. Estudios realizados por Krapels y col., en 2004 y Munger y col., en 2019, mostraron que un estado materno deficiente de zinc, puede convertirse en un factor de riesgo para LPH solo cuando el estado de zinc está muy comprometido.<sup>37</sup>



**Fig. 15 A y B Paciente con LPH unilateral izquierdo. Fotografía tomada por el Dr. Jonathan Marín Melo.<sup>3</sup>**

### 3.4.4.3 Enfermedades crónico degenerativas

Es sabido también que patologías crónicas como diabetes mellitus (DM) e



**Fig. 16** Disminución precoz del flujo uteroplacentario.<sup>12</sup>

hipertensión arterial (HTA) son factores de riesgo para tener hijos malformados, se postula que en el caso de la hipertensión ocurriría una disminución precoz del flujo uteroplacentario (fig. 16), y en la diabetes el ambiente hiperglicémico actuaría como teratógeno.<sup>38</sup>

Una de las enfermedades crónicas de la mujer embarazada que ha sido más estudiada como causante de defectos congénitos y de abortos espontáneos, es la DM. Existen muchos estudios sobre los efectos de la diabetes en el desarrollo fetal, registrándose una alta tasa de abortos espontáneos y de malformaciones congénitas mayores asociadas a diabetes pobremente controlada. Se ha visto que malformaciones congénitas mayores que afectan principalmente al Sistema Nervioso Central (SNC), corazón y grandes vasos, riñones y esqueleto ocurre en 8-12% de los embarazos complicados por diabetes tipo I o tipo II, en ausencia de cuidados especiales de la diabetes en el período preconcepcional.<sup>39</sup>

Sin embargo, se demostró que la obesidad y la diabetes mellitus tienen una relación bien establecida con el desarrollo del paladar hendido (fig. 17). Según un estudio metacéntrico realizado por Correa y col., en 2008, de casos y controles, se estableció que la diabetes mellitus pregestacional se asoció con una amplia gama de defectos de nacimiento. La obesidad es una epidemia bien conocida y está afectando al mundo entero, la incidencia de la obesidad en el embarazo ha aumentado durante las últimas dos décadas, de forma concomitante con una prevalencia cada vez mayor entre la población general en edad reproductiva. En un estudio prospectivo realizado por Moore y col.,

en el 2000, se estableció que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de defectos congénitos y también se sugiere que la obesidad materna y la diabetes mellitus pueden actuar de manera sinérgica en la patogenia de las anomalías congénitas.<sup>26</sup>

La diabetes pregestacional y en menor medida, la diabetes gestacional, se ha relacionado con defectos no cardíacos, incluidas las hendiduras orofaciales.<sup>11</sup>



Fig. 17 Obesidad y diabetes gestacional.<sup>13</sup>

La obesidad ha sido otro factor propuesto que pudiese presentar asociación con el desarrollo de las fisuras labio palatinas, se ha planteado que la obesidad actúa a través de mecanismos semejantes a la diabetes y la intolerancia a la glucosa para desarrollar malformaciones congénitas en el feto, entre estos mecanismos se plantea estrés hipóxico del feto durante hiperglicemias e hiperinsulinemias y aumentos de productos glicosilados que producen daño a nivel de la síntesis de ADN.<sup>34</sup>

Los riesgos asociados a los fármacos antiasmáticos son menores que los derivados del mal control de la enfermedad. El asma bronquial afecta entre el 7 al 16% de las mujeres embarazadas y su prevalencia exhibe una tendencia creciente. El asma materna, durante el embarazo generalmente se considera un factor de riesgo significativo para un resultado deficiente del embarazo. El asma crónica, mal controlada durante el embarazo conduce a hipoxemia materna, que reduce directa o indirectamente el suministro de oxígeno al feto, por lo tanto, el asma no tratada aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, parto prematuro y mortalidad perinatal. En casos de asma mal controlado o en exacerbaciones, puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales; sin embargo, estos han sido asociados con

preeclampsia, prematuridad y la aparición de fisura palatina durante el primer trimestre. Peterka y col., en 2021, observaron un caso en el que tres embarazos consecutivos resultaron en el nacimiento de tres niños con hendidura orofacial, su madre sufría de asma bronquial y fue tratada con symbicort, budesonida y formoterol, durante sus tres embarazos, por lo cual decidieron realizar un estudio que consistió en inyectar una sola administración de una de las cinco dosis crecientes (incluidas las utilizadas terapéuticamente) de Symbicort, budesonida o formoterol en el amnios de un embrión de pollito (600 en total) en el día 4 o 5 de la incubación dando como resultado que la budesonida, el efecto teratogénico/letal comenzó a una dosis de 0,003 µg por embrión, para el formoterol a 0,3 µg y para Symbicort 0,03 µg, se encontraron hendiduras orofaciales y gastrosquisis después de la exposición para los tres antiasmáticos. En conclusión, este estudio apoya aquellos estudios clínicos/epidemiológicos que señalan que los antiasmáticos tienen el potencial de inducir hendiduras orofaciales, gastrosquisis y malformaciones cardíacas durante el desarrollo prenatal en humanos.<sup>40, 41</sup>

#### **3.4.4.4 Ingesta de fármacos**

Aproximadamente el 5% de las embarazadas tienen que continuar tomando algún medicamento por padecer alguna patología crónica (enfermedad psiquiátrica, diabetes, asma). Un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante (fig. 18). Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de ese consumo se realiza a través de automedicación. Las malformaciones congénitas de importancia acontecen en el 2-5% de embarazos, estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas.<sup>41</sup>



**Fig. 18 Las gestantes toman algún medicamento por indicación médica o automedicación.** <sup>14</sup>

La prescripción de fármacos en la mujer embarazada, debe ser prudente al realizar una valoración individualizada que tenga en cuenta su relación beneficio-riesgo (fig. 19), las alternativas y las consecuencias de no administrarlos. Además, hay que considerar el riesgo teratogénico basal o poblacional, así como los siguientes aspectos:

- No existe una barrera fisiológica protectora entre el medio materno y el fetal. La mayoría de los medicamentos atraviesan la placenta, por lo que hay que asumir que el feto estará expuesto a los mismos en cierto grado (la insulina y las heparinas son algunas excepciones).
- El momento gestacional en el que se produce la exposición al fármaco condiciona el patrón y tipo de malformación. La valoración beneficio-riesgo debe extenderse a todo el embarazo y no sólo al primer trimestre.
- La absorción y acción de un fármaco puede ser diferente en función de la vía de administración: la sistémica puede aumentar los riesgos teratogénicos, mientras que la tópica podría no hacerlo.
- Utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.
- Elegir, siempre que se pueda, un tratamiento en monoterapia.
- Prescribir únicamente los fármacos estrictamente necesarios.

Al prescribir medicamentos a la mujer en edad reproductiva, es necesario tener presentes las mismas consideraciones que en la mujer embarazada. Por otro

lado, en el caso de varones en tratamiento con determinados fármacos teratogénicos (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), que pueden estar presentes en el semen, es necesario tomar medidas de prevención del embarazo adicionales.<sup>42</sup>



**Fig. 19 El consumo de fármacos en gestantes.<sup>15</sup>**

La expresión del potencial teratogéno de un medicamento depende de factores como la dosis consumida, período del embarazo en que se administró, interacción con otros factores ambientales y la susceptibilidad individual de la madre y el feto. Como resulta lógico pensar, cuanto más inmaduro es el producto de la concepción, más sensible resulta a los posibles agentes nocivos.<sup>15</sup>

Los medicamentos más recetados en el embarazo, después de vitaminas prenatales, son antibióticos. Estudios realizados por Lin y col., en 2012, indican que el uso de amoxicilina al inicio del embarazo puede estar asociado con un mayor riesgo de hendiduras bucales. El aumento del riesgo de fisuras orofaciales también ha sido asociado con el uso de fármacos anticonvulsivos, en particular diazepam, fenitoína y fenobarbital. De acuerdo con Shaw y col., en 1995 han informado que los niños de madres con epilepsia que fueron expuestas a fármacos antiepilépticos tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de defectos de nacimiento. Munsie y col., en 2011, evaluaron si las

madres que usaron broncodilatadores durante el embarazo temprano estaban en un mayor riesgo de dar a luz a niños con fisuras de labio y paladar, observaron una asociación estadísticamente significativa entre el uso del broncodilatador materno durante el período periconcepcional y el riesgo de fisuras de labio, así como lo confirmó el estudio de Peterka y col., en 2021, mencionado anteriormente.<sup>24,40</sup>

Los corticosteroides se reconocieron por primera vez como un teratógeno humano potencial en la década de 1950, cuando Fraser y Fainstat demostraron que la inyección de cortisona en ratones preñados provocaba hendiduras en la descendencia. Los corticosteroides reducen la inflamación y modulan la respuesta inmunitaria, se usan para tratar una variedad de afecciones clínicas, las indicaciones incluyen asma, enfermedades autoinmunes, alergias, cáncer y artritis reumatoide. Estas diversas enfermedades requieren diferentes modos de administración, potencia, dosis y duración del tratamiento.<sup>43</sup>

Los teratógenos potenciales que se han informado incluyen ácido retinoico, fenitoína y ácido valproico.<sup>11</sup>

El trimetoprim, se ha asociado con la aparición de defectos cardiovasculares, del tubo neural, y posiblemente fisura palatina. La lamotrigina, es el antiepiléptico con menor incidencia conocida de malformaciones congénitas, no obstante, su consumo durante el embarazo está relacionado con un mayor riesgo de fisura palatina y labio hendido en relación con la población general. En la diabetes gestacional el tratamiento farmacológico debe instaurarse cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, no se debe comenzar con los antidiabéticos orales durante el embarazo, aunque sí se puede continuar con la metformina, el resto de antidiabéticos orales deben suspenderse antes del embarazo y sustituirse por insulina. Otros fármacos que pueden provocar LPH son los retinoides orales (acitretina, alitretinoína e

isotretinoína), valproato, micofenolato de mofetilo, micofenolato sódico y ondansetrón.<sup>56</sup>

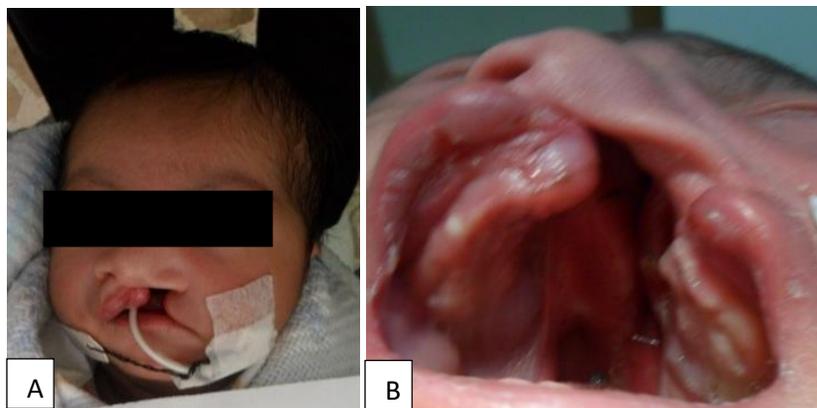
Las drogas antipsicóticas y ansiolíticas (tranquilizantes mayores y menores, respectivamente) como fenotiazina, litio, meprobamato, clordiazepóxido y diazepam demostraron un incremento del labio hendido hasta 4 veces, con fisura de paladar o sin esta.<sup>44</sup>

Las benzodiazepinas tienen un efecto teratogénico reconocido aunque de escasa frecuencia, pueden producir alteraciones de la línea media como hendidura palatina, labio hendido, alteraciones del cuerpo calloso y un posible fenotipo característico tipo alcohol-fetal. También se describe un síndrome de abstinencia similar al de los opiáceos.<sup>33</sup>

En la investigación de Nogard en 2005, se examinó el riesgo de padecer anomalías congénitas en un grupo control de Hungría, se mantiene la controversia si analgésicos como la aspirina empleada durante el embarazo aumenta el riesgo de algunos defectos congénitos, en particular, defectos del tubo neural, gastrosquisis y LPH, en este grupo de estudio no se aumentaron los riesgos de las anomalías mencionadas. Al profundizar en este tema relacionado con la acción de los medicamentos, el desarrollo de la genética demuestra cada vez con mayor claridad que estas agresiones prenatales de naturaleza ambiental, actúan sobre un terreno genéticamente predispuesto, por lo que existe una relación estrecha entre genotipo y ambiente. Esto podría explicar el hecho de que un mismo medicamento no presente la misma potencialidad teratogénica en 2 gestantes que lo hayan consumido en el mismo período y con igual dosis, lo que pudiera deberse a la existencia de un defecto génico que conlleve a una alteración en un metabolito o enzima que intervenga en la vía metabólica de la degradación de dicho medicamento.<sup>15</sup>

### 3.3.4.5 Edad de los padres

Otro factor importante es la edad de los padres, cuanto mayores son los padres, mayor es la probabilidad de que se produzca una hendidura (fig. 20). En un estudio realizado por Sami Salihu en 2014, encontró que con un aumento en la edad materna, hubo una mayor incidencia de hendiduras en los recién nacidos, la incidencia de hendiduras fue la edad materna seguida de la edad paterna, hubo un mayor riesgo de hendiduras cuando tanto el padre como la madre tenían más de 35 años. Su conclusión fue que la edad materna tiene un mayor impacto en comparación con la del padre. Un aumento de 1 año en la edad materna aumenta el riesgo de hendiduras 1,83 veces, mientras que el mismo aumento en la edad paterna aumenta este riesgo 1,3 veces. En referencia al efecto de la edad materna como factor de riesgo, Sipak y col., en 2002, confirmaron que las mujeres mayores de 35 años eran propensas a un mayor riesgo de fisuras orofaciales. Shaw y col., en 1991, concluyeron que el riesgo de las mujeres mayores de 39 de tener niños con hendiduras orofaciales es 3 veces mayor en comparación con mujeres de 25 a 29 años.<sup>45</sup>



**Fig. 20 A y B Paciente con LPH unilateral completo izquierdo. Fotografía tomada por el Dr. Jonathan Marín Melo.<sup>3</sup>**

Cavazos-Rehg y col., en 2015, concluyeron que en mujeres de 35 años de edad a más, considerada como edad materna avanzada, y al igual que las menores de 19 años de edad son clasificadas como grupos de riesgo en las edades extremas de la vida, ya que traen complicaciones maternas y perinatales.<sup>24</sup>

Un metaanálisis reciente mostró que la edad materna mayor a 40 años aumentaba el riesgo de LH con o sin paladar hendido en un 56% en comparación con la edad materna entre 20 y 29 años.<sup>11</sup>

Corrêa de Queiroz y col., en 2011, realizaron un estudio en el que sugieren que los padres de cuarenta años o más tenían un 58% más de probabilidad de tener un hijo con paladar hendido en comparación con los que tenían entre 20 y 39 años. La probabilidad de que las madres de entre 35 y 39 años de tener un hijo con paladar hendido fue un 20% más alta en comparación con las de 20 a 29 años, mientras que para las de 40 años o más esta probabilidad fue un 28% más alta en comparación con las de edad entre 20 y 29 años. Las madres de 40 años o más tenían 1,56 veces más probabilidades de tener un recién nacido con labio hendido con o sin paladar en comparación con las de 20 a 29 años. No se observó evidencia de asociación entre la edad materna y paterna temprana con la aparición de hendiduras orales.<sup>46</sup>

Los embarazos en mujeres de edad avanzada muestran un mayor porcentaje de malformaciones congénitas. A medida que aumenta la edad, aumenta el riesgo de tener un hijo con labio hendido. Se ha sugerido que esto sucede con mayor frecuencia en función de la edad paterna.<sup>13</sup>

Esto es así porque las mutaciones que causan esas enfermedades son mutaciones *de novo*, es decir, que no están presentes en los padres, sino que surgen en el proceso de formación de óvulos y espermatozoides y estarán presentes en los hijos. Hombres y mujeres no son iguales en la producción de

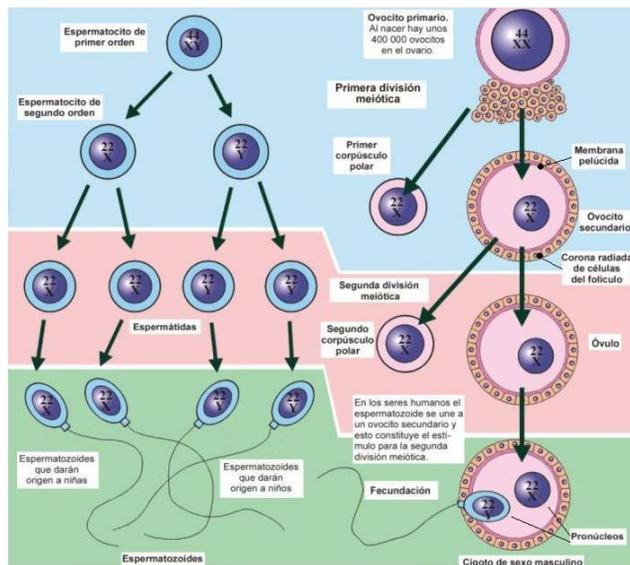


Fig. 21 División celular de espermatozoides y óvulos.<sup>16</sup>

mutaciones *de novo*, la diferencia radica en la fisiología y en la formación de estas células en hombres y mujeres: en la mujer se desarrollan todos los óvulos en etapa fetal, pero en los hombres las células que forman espermatozoides se dividen continuamente durante toda la vida del individuo. Como consecuencia de esto, un óvulo de una mujer, en cualquier etapa de su vida, ha pasado por 24 divisiones celulares, pero en un hombre, un espermatozoide ha pasado por 200 divisiones a los 20 años y por 600 divisiones a los 40 años (fig. 21). Esto es crucial, porque cuando una célula se divide replica su ADN para transmitirle una copia a su célula hija, pero en este proceso se producen errores, estos errores son los que permiten la evolución de los organismos, pero también pueden provocar enfermedades.<sup>42</sup>

En el caso de los varones, el envejecimiento afecta a procesos relacionados con daño al ADN, acortamiento telomérico, senescencia o apoptosis; lo que conlleva a la acumulación de mutaciones *de novo* para enfermedades genéticas (por ejemplo: síndrome de Noonan, síndrome de Marfan, acondroplasia, etc.), malformaciones congénitas, autismo, cáncer, esquizofrenia, entre otros; donde dependiendo de la edad del padre, existe

cierto riesgo para la presentación de dichas entidades, el cual se encuentra por encima de los 30 años de edad.<sup>47</sup>

“Existe un cierto deterioro que conlleva alteraciones cromosómicas, mutaciones del ADN secundarias a la edad... a lo que habría que añadir los efectos perversos de fumar durante años y años, la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas, las enfermedades crónicas, como la diabetes, la toma de medicamentos, la inhalación de tóxicos en el ámbito laboral o de los contaminantes atmosféricos”, menciona la Dra. Carmen Sala. Un estudio de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford (California, EE.UU.), después de revisar más de 40 millones de nacimientos, indica que las alteraciones cromosómicas comienzan a partir de los 35 años de edad y se agravan hacia los 45 años.<sup>48</sup>

#### **3.3.4.6 Estrés**

El estrés se menciona como factor de riesgo por generar 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.<sup>5</sup>

El estrés observado en mujeres embarazadas, relacionado en la mayoría de los casos a embarazos no deseados (en el cual no hay apoyo de la pareja o familiar), es una condición frecuente entre madres adolescentes como lo sugieren Sepúlveda y col., en 2008. Algunas anomalías psicológicas podrían jugar un rol importante en la aparición de fisuras orales, esta habitualmente se asocia al consumo de tranquilizantes, los cuales han sido comprobados como teratógenos.<sup>38</sup>

Cuando se trata de duelo o estrés materno, se relaciona con las preocupaciones de la madre y los eventos complicados de la vida. Todos ellos

estaban asociados al desarrollo del paladar hendido (fig. 22). Sin embargo, no está firmemente establecido porque la evidencia varía debido a los métodos. En un estudio de cohorte basado en la población realizado por Ingstrup y col., en 2013, se encontró que un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de desarrollo de hendidura oral se debió principalmente al duelo materno y la muerte de un pariente cercano.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que los corticosteroides, son un producto natural de la respuesta al estrés, son teratogénicos para varios sistemas de órganos en modelos animales que se han probado y hay evidencia más limitada en humanos. Un estudio realizado por Carmichael y col., en el 2000, apoya el hallazgo de tres estudios de casos y controles de que los bebés nacidos de mujeres que tomaron corticosteroides durante el primer trimestre del embarazo tenían un mayor riesgo de hendiduras orales no sindrómicas. El estrés podría afectar el desarrollo fetal por varios mecanismos, como lo son, un aumento de la producción de catecolaminas, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo uterino y a un aumento de la hipoxia fetal. La hipoxia fetal, a su vez, podría conducir a un aumento de la muerte celular, lo que puede estar asociado con el desarrollo de hendiduras orofaciales. El estrés también conduce a un aumento de la producción de corticosteroides y un tercer



**Fig. 22 El estrés en la gestante, actúa como teratógeno para la formación de LPH.<sup>17</sup>**

mecanismo potencial es que el estrés puede conducir a conductas de afrontamiento dañinas (por ejemplo, mayor consumo de sustancias o tabaquismo, disminución de la calidad de la dieta) y por lo tanto puede afectar el desarrollo de forma indirecta.<sup>27</sup>

### **3.3.4.7 Estado socioeconómico y escolaridad**

La existencia de una asociación entre el estado de salud y el estatus social es aceptada, ya que en general individuos de mejor nivel socioeconómico disfrutan de mejor salud, el riesgo de presentar LPH, aumenta cuando disminuye la posición socioeconómica, puede ser dado por la falta de acceso a los cuidados prenatales, una nutrición adecuada en la que estén presentes los nutrimentos necesarios para un adecuado desarrollo fetal e incluso en el acceso a mejor o peor trabajo de los padres. El nivel educacional bajo tiene implicaciones con los hábitos de salud y las elecciones de vida.<sup>49</sup>

La exclusión social podría tener algunas implicaciones para la salud, ya que los grupos que viven en áreas marginadas tienden a tener bajos niveles de educación y malos hábitos de salud, como fumar, beber alcohol, estar expuesto a contaminantes o no tomar suplementos vitamínicos durante el embarazo. Algunos factores sociodemográficos, como la exclusión social, el bajo nivel económico y/o educativo y la marginación geográfica se han relacionado con una mayor incidencia de LPH en México. Alfwaress y col., en 2017, reportaron una situación similar en Jordania, los niños con LPH nacieron en familias con bajos ingresos y bajos niveles educativos.<sup>50</sup>

Aunque las variables relacionadas con la posición socioeconómica han sido poco analizadas, cuando se estudian los defectos orofaciales, se ha observado de manera consistente que las condiciones desfavorables de la posición socioeconómica se asocian a la presencia de LPH como lo mencionan Clark y col., Carmichael y col., Van Roij y col., 2003 y Puho y col., en 2005. En un estudio realizado en Hidalgo, México hecho por Mauricio Escoffié R. en 2010, se observó que, en las variables indicadoras socioeconómicas como índice de bienestar, nivel socioeconómico, escolaridad de la madre y el padre, siempre los mayores porcentajes fueron los de las categorías más negativas o de peor posición socioeconómica, con excesos de riesgo de hasta 5.55 veces

comparando al mejor y al peor posicionados (fig. 23). Lo que sí es conclusivo es la asociación de los resultados de salud y la posición socioeconómica, donde se observa lo que se ha denominado gradiente social en salud; el cual se refiere a que las desigualdades en la distribución del estado de salud de la población están relacionadas a las desigualdades en el estatus social, de esta manera, los sujetos que se encuentran peor posicionados socioeconómicamente tendrán peores resultados en salud. Esto puede ser observado en México, incluso cuando se estudian otros aspectos relacionados con la salud bucal.<sup>49</sup>



**Fig. 23 Falta de acceso a servicios de salud, por falta de conocimientos o por falta de recursos.<sup>18</sup>**

La asociación más fuerte entre el estrés y las anomalías entre las mujeres con menor nivel educativo puede deberse a la asociación entre la educación y el nivel socioeconómico, los factores estresantes crónicos, los comportamientos y las condiciones que a menudo acompañan a un nivel socioeconómico más bajo (por ejemplo, vivir en un vecindario con alto índice de criminalidad, tasas más altas de tabaquismo, peor salud) pueden aumentar el impacto de los eventos estresantes de la vida en el desarrollo fetal.<sup>27</sup>

#### **3.3.4.8 Cercanía a industrias**

La habilidad de encontrar áreas geográficas particulares de eventos de salud puede servir para entender las causas de esta malformación y formular políticas clínicas para prevenirlas. Los estudios han identificado asociaciones entre diferentes problemas de salud y la contaminación ambiental. Por otro lado, algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y malformaciones congénitas se han asociado con diferentes contaminantes,

partículas ambientales de 10 micrómetros o menos de diámetro y partículas de 2,5 micrómetros o menos de diámetro. González y col., en 2011, realizaron un estudio ecológico en México y encontraron correlaciones entre la contaminación ambiental urbana, los desechos sólidos, la esperanza de vida, la atención de la salud de las mujeres embarazadas y la incidencia de labio y paladar hendido. Del mismo modo, un estudio de Benítez y col., en 2007, en Itapua, Paraguay, mostró asociaciones significativas entre malformaciones congénitas y exposición a pesticidas en particular (fig. 24), piridils, hidrocarburos alifáticos, compuestos inorgánicos y glufosinato. Los autores también encontraron que las mujeres embarazadas estaban expuestas a este tipo de contaminantes debido a la proximidad geográfica a las áreas agrícolas donde se dispersaban los plaguicidas (fig. 25) como los organofosforados, carbamatos, organoclorados, fungicidas cloroalquiltio y organosulfuradores. Hwang y Jaakkola en 2008, identificaron a las madres que estuvieron expuestas a la contaminación del aire durante los dos primeros meses de embarazo por tener un mayor riesgo de tener hijos con LPH. Asimismo, Desrosiers y col., en 2012, encontraron que la exposición de mujeres embarazadas a disolventes clorados durante el embarazo se asoció positivamente con LPH. Bentov y col., en 2006, encontraron una relación entre la proximidad geográfica de los parques industriales y las malformaciones congénitas.<sup>50, 51</sup>



**Fig. 24 Pesticidas.**<sup>19</sup>



**Fig. 25 Plaguicidas.**<sup>20</sup>

Un estudio realizado por Hwang y Jaakkola en 2008, de casos y controles basado en la población proporciona nueva evidencia de que la exposición al aire exterior en las industrias durante el primer y segundo mes de embarazo puede aumentar el riesgo de LPH (fig.26). Por otro lado, otro estudio realizado por Marshall y col., en 2010, encontró que había poca evidencia consistente que asocie las malformaciones de la hendidura con la exposición materna a contaminantes del aire ambiental. Además, cuando la madre se expone a disolventes orgánicos, es más probable que dé a luz a un niño con paladar hendido.<sup>26</sup>



Fig. 26 Contaminación por industrias.<sup>21</sup>

#### 3.3.4.9 Radiaciones.<sup>22</sup>

La exposición a radiaciones antes de la concepción y durante los tres primeros meses de embarazo se considera como un factor de riesgo relevante. La exposición a la radiación ionizante puede deberse a radiación desde una fuente localizada fuera del cuerpo, también puede deberse a la presencia de material radiactivo dentro del cuerpo. La radiación interna es la radiación ionizante emitida por materiales radiactivos naturales y manufacturados que se encuentran dentro del cuerpo, los cuales penetran el cuerpo diariamente a través del aire que respiramos, el agua y los alimentos que se consumen. La radiación ionizante generada por actividades humanas se suma a la radiación externa natural que se recibe. Cierta parte de esta radiación es emitida por máquinas de rayos X, aparatos de televisión, fuentes radioactivas usadas en la industria y por pacientes que se han sometido a tratamiento de quimioterapia. Estos factores toman importancia en una mujer gestante que por accidente ingiere o se encuentra cerca al entorno de materiales de contenido radiactivo. Estos materiales radiactivos pueden pasar de la sangre de la madre a través del cordón umbilical del feto, también pueden

concentrarse en zonas del cuerpo de la madre que están cercanas a el lugar donde se encuentra en formación el feto durante su vida intrauterina como matriz, exponiendo al bebe a la radiación. Las probabilidades para que se presenten efectos adversos en la formación de un bebe depende de la edad de gestación al momento de la exposición y de la cierta cantidad de radiación a la que se expuso. Los fetos en el momento de la gestación y de su desarrollo son particularmente sensibles a la radiación durante su desarrollo temprano, entre la semana segunda y décimo quinta del embarazo. Como consecuencia se puede encontrar, retraso en el crecimiento, deformidades, funciones cerebrales anormales o cáncer que puede presentarse más adelante en la vida. Sin embargo, debido a que el bebé está protegido por el vientre de la madre; la matriz lo cubre de fuentes radioactivas externas al cuerpo de la madre (fig. 27). La dosis de radiación que recibe el bebé durante el periodo de gestación va ser menor que la dosis que recibe la madre en la mayor por exposición radioactiva.<sup>22</sup>

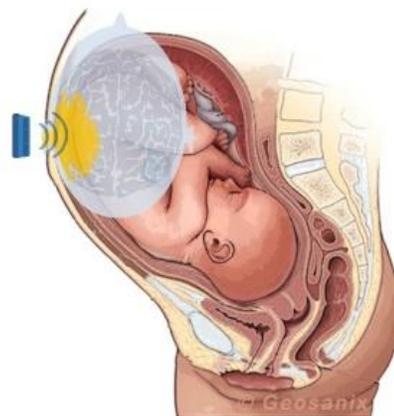


Fig. 27 Protección de la madre al feto.<sup>22</sup>

#### 3.3.4.10 Descenso embriológico incompleto de la lengua

Inicialmente los procesos palatinos se proyectan en dirección inferomedial a cada lado de la lengua. Durante las semanas séptima y octava, los procesos palatinos asumen una posición horizontal por encima de la lengua. Este último proceso depende de factores extrínsecos e intrínsecos. Entre los factores extrínsecos se encuentra: contracción lingual, crecimiento mandibular en dirección sagital, levantamiento de la cabeza, enderezamiento de la base craneal y aumento de la altura de la cavidad oronasal.<sup>8</sup>

La lengua, una vez formada, se encuentra aplicada contra las futuras apófisis palatinas y hacia la 11va. semana de vida fetal, debe descender para ubicarse en el suelo de la boca (fig. 28), el retardo o descenso tardío de la lengua interfiere en la fusión medial de las apófisis, y crea una fisura palatina.<sup>19</sup>

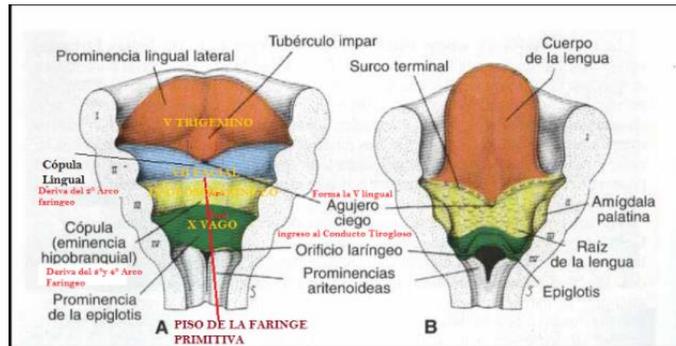


Fig. 28 Desarrollo embriológico de la lengua.<sup>23</sup>

### 3.3.4.11 Consumo materno de bebidas que contienen cafeína durante la gestación.<sup>52</sup>

El consumo de café es relativamente alto en Noruega, en el último estudio a nivel nacional, la ingesta promedio de café fue de medio litro por día, con una ingesta máxima entre las personas de 40 a 60 años. Los datos de estudios en animales sugieren que grandes dosis únicas de cafeína pueden causar hendiduras palatinas y otros defectos de nacimiento, aunque los estudios sobre el consumo de café en humanos han proporcionado poca evidencia de efectos teratogénicos. En un estudio realizado por Johansen y col., en Noruega en 2009, en el que hubo 573 mujeres que dieron a luz a bebés con hendiduras orofaciales durante 1996-2001 y 1006 madres control, concluyeron que la ingesta materna de café durante los primeros 3 meses del embarazo se asoció de una manera dosis-respuesta con el riesgo de dar a luz a un bebé con LH con o sin paladar hendido. Por el contrario, no encontraron evidencia de una asociación entre la ingesta de café y el riesgo de PH. La asociación entre el

café y el LH con o sin paladar hendido solo disminuyó ligeramente mediante los ajustes de los factores de confusión (factores asociados con las hendiduras como vitamina A en la dieta, folato en la dieta, suplemento de ácido fólico, uso de suplementos vitamínicos, consumo de alcohol al comienzo del embarazo, tabaquismo, náuseas durante el primer trimestre, empleo al inicio del embarazo, educación, ingresos del padre) y persistió para los no fumadores y el subconjunto de lactantes con LH aislado. Aunque ajustaron por posibles factores de confusión, no les fue posible descartar la posibilidad de confusión residual por factores conocidos como el tabaquismo o confusión por factores no medidos. Se calculó una estimación de la cafeína de todas las fuentes a partir de los datos sobre café, té y refrescos con cafeína. El contenido de cafeína se estimó en 100 mg por taza de café, 40 mg por taza de té y 20 mg por taza de refresco con cafeína según los valores de la página web de las autoridades sanitarias noruegas. Un metaanálisis de 3 estudios sobre el consumo materno de café y las hendiduras orofaciales encontró un ligero aumento en el riesgo de hendiduras. Los 3 estudios utilizaron 0 tazas como categoría de referencia, cuando se comparó la ingesta alta de café con la ingesta baja, la razón de posibilidades combinada fue de 1,2. En el informe de Kurppa y col., en 1983, refieren que beber más de 4 tazas de café al día no se asoció con el riesgo de hendiduras. McDonald y col., en 1992, mencionan que más de 3 tazas de café al día dio como resultado una razón de probabilidades ajustada de 1,4. Un estudio de cohorte reciente de Dinamarca encontró que la ingesta de café se asoció con un riesgo reducido de LH con o sin paladar hendido, los autores observaron una razón de posibilidades de 0,66 al comparar la ingesta diaria de más de 5 tazas de café con ninguna ingesta. No se conoce ningún mecanismo por el cual la ingesta de café pueda aumentar el riesgo de LH con o sin paladar hendido. Los efectos sobre la homocisteína son una vía potencial. La evidencia sugiere que la hiperhomocisteinemia materna, puede estar relacionada con un mayor riesgo de LH con o sin paladar hendido. La ingesta de café aumenta la concentración plasmática de

homocisteína, al igual que el tabaquismo, un factor de riesgo bien establecido para LH con o sin paladar hendido. Los suplementos de ácido fólico se asocian constantemente con un riesgo reducido de LH con o sin paladar hendido, y tales suplementos reducen la homocisteína plasmática. En conclusión, Johansen y col. demostraron una asociación dependiente de la dosis entre el consumo de café durante el primer trimestre y un mayor riesgo de LH con o sin paladar hendido (fig. 29). Esta asociación fue específica de LH con o sin paladar hendido, y no se encontró asociación entre el consumo de café y el riesgo de PH. Hubo poca o ninguna evidencia de una asociación entre la cafeína de otros tipos de bebidas y el LH con o sin paladar hendido. Incluso con ajustes extensos para los factores de confusión, se pudo eliminar la posibilidad de que las asociaciones entre el consumo de café y el riesgo de LH con o sin paladar hendido se deban a factores de confusión no controlados asociados con el hábito de beber café. Aun así, considerando los resultados y la evidencia mixta previa de un efecto del café en las hendiduras, las mujeres no pueden estar seguras de que el consumo de café por parte de la madre sea completamente benigno para el feto en desarrollo.<sup>52</sup>

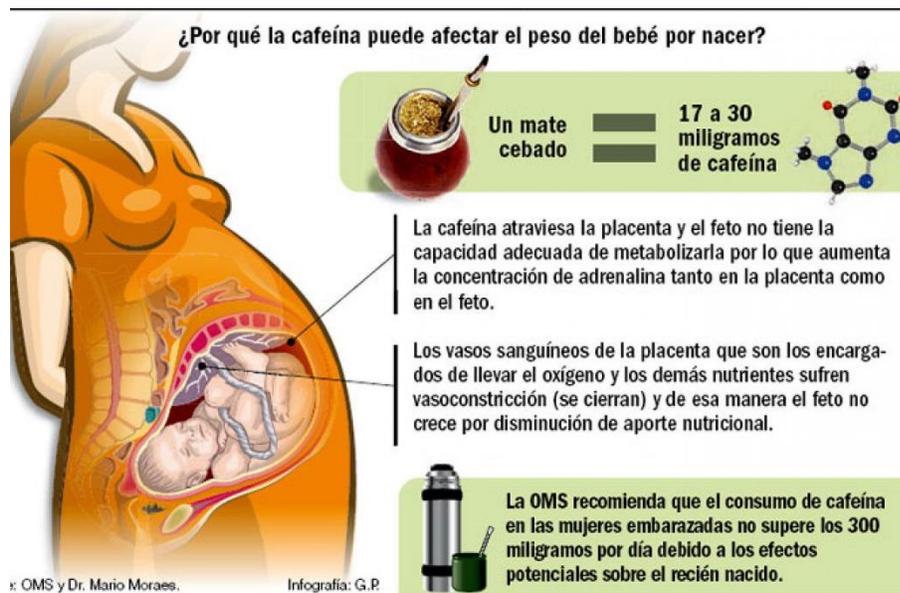


Fig. 29 Riesgos asociados a LPH por consumo de cafeína. <sup>24</sup>

### 3.3.4.12 Consanguinidad

La consanguinidad es un fenómeno universal que ocurre por diferentes razones, entre ellas, de índole familiar por conservar apellidos o bienes económicos, razones religiosas, o a causa de poblaciones cerradas por aislamiento geográfico y sociocultural que condiciona que los matrimonios usualmente ocurran dentro de un marco geográfico reducido. La morbilidad en relación con la consanguinidad incluye defectos congénitos como defecto de cierre del tubo neural, cardiopatías, paladar hendido, anoftalmia, microftalmia, diferentes tipos de sordera no sindrómica, ceguera por distrofia retineal de comienzo temprano y glaucoma.<sup>53</sup>

Los hijos de parejas consanguíneas tienen un mayor riesgo de defectos congénitos (fig. 30), ya que el mismo gen mutante puede heredarse de ambos padres, cuanto más estrecha sea la relación biológica entre los padres, mayor será la probabilidad de que su progenie herede el mismo gen recesivo desfavorable. En un estudio realizado por Jamilian A y col., en 2017, se encontró que el matrimonio consanguíneo se asocia fuertemente con una mayor incidencia de LPH.<sup>54</sup>

Un estudio realizado por Omar B. Saeed y col., en 2010, se enfocaron en una base de datos de anomalías congénitas palestinas, se basaron en una encuesta de 700 preguntas administrada a madres de niños con anomalías congénitas. Se diagnosticaron fisuras orofaciales en 540 niños y concluyeron que los pacientes con padres consanguíneos tenían una tasa más alta de antecedentes familiares positivos de hendidura (67%). La recurrencia de hendiduras en los hermanos fue significativamente mayor entre los nacidos de padres consanguíneos (73%) en comparación con los padres no consanguíneos.<sup>55</sup>

La consanguinidad continúa siendo un fenómeno universal, hoy día los

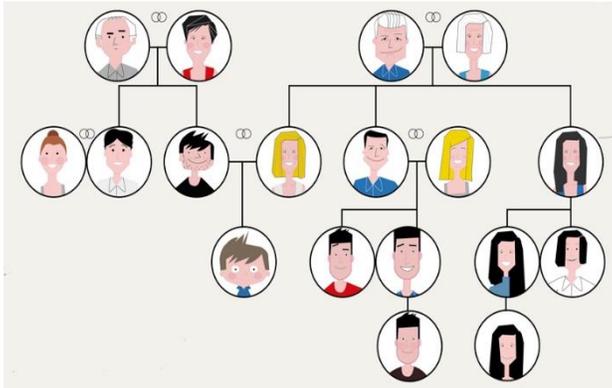


Fig. 30 Consanguinidad.<sup>25</sup>

matrimonios consanguíneos y su descendencia suponen aproximadamente el 10,4 % de la población mundial; sus descendientes tienen una elevada probabilidad de padecer enfermedades mendelianas recesivas, así como

enfermedades complejas de naturaleza multifactorial.<sup>56</sup>

### 3.3.4.13 Enfermedades virales

Los agentes infecciosos que provocan anomalías congénitas incluyen un cierto número de virus, bacterias y parásitos; sin embargo, se plantea que los virus son verdaderas bolsas de información genética, ya que están constituidos solo por ácidos nucleicos y proteínas, éstos pueden proliferar dentro de las células embrionarias y romperlas o incorporar su información genética al genoma del embrión que determina la síntesis de proteínas dañinas. Estos virus pueden provocar los siguientes padecimientos, la rubéola (catarata, glaucoma, defectos cardíacos y sordera), citomegalovirus (microcefalia, ceguera, retardo mental y muerte fetal); herpes simple (microftalmia, microcefalia y displasia retiniana); varicela (hipoplasia de los miembros, retardo mental y atrofia muscular); VIH (microcefalia y retardo del crecimiento); toxoplasmosis (hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y microftalmia); sífilis (retardo mental y sordera). No se cuenta con evidencia suficiente que los virus puedan producir LPH.<sup>44</sup>

Las usuarias de drogas tienen alto riesgo de adquirir enfermedades infecciosas transmisibles, como infección por VIH y hepatitis a virus B y C, ya sea por compartir los dispositivos de consumo (material de inyección, canutos, pipas), mantener relaciones sexuales con usuarios inyectores, así como no utilizar métodos de barrera durante las mismas (hecho frecuente bajo los efectos de sustancias, por el bienestar y los sentimientos de grandiosidad y seguridad que generan algunas de éstas, como la cocaína). Es importante recordar que por lo tanto el riesgo de adquirir la infección por VIH o hepatitis viral no es exclusivo de aquellas mujeres que utilizan la vía intravenosa. El recién nacido puede adquirir alguna de las enfermedades infecciosas mencionadas por vía transplacentaria. Bauer y cols., en 2005, reportaron una mayor incidencia de sífilis, infección por VIH y hepatitis virales en hijos de madres consumidoras de clorhidrato de cocaína.<sup>32</sup>

En el caso de las vacunas la triple vírica (sarampión/rubeola/paperas) está contraindicada en el embarazo, rubeola en las mujeres en las que no existe evidencia de inmunización, se recomienda ofrecer la administración de una dosis de vacuna triple vírica postparto, debe evitarse su administración al menos un mes antes de la concepción, varicela está contraindicada en el embarazo, en mujeres en edad fértil seronegativas, se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna tan pronto como sea posible tras el parto y la gripe se recomienda administrar la vacuna inactivada durante la temporada gripal a todas las mujeres, durante cualquier momento del embarazo, debido al riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares de la madre.<sup>41</sup>

## V. Tratamiento

### 5.1 Tratamiento ortopédico y quirúrgico

La ortopedia prequirúrgica es un tratamiento que consiste en el uso de aparatos que permiten la estimulación y remodelación ósea de los segmentos nasales, alveolares y palatinos fisurados, disminuyendo el tamaño de las fisuras, durante los 3 primeros meses de vida, conformándolo lo más próximo a la anatomía normal antes de la cirugía de labio y paladar hendido. La ortopedia prequirúrgica mejorara la calidad de vida del neonato con labio y paladar hendido en el aspecto funcional, social y psicológico, así como la reducción de cirugías secundarias. En un estudio realizado por Gutiérrez Rodríguez y col., en 2012, mencionan que la placa obturadora estimuladora de Gayson con modificadores de Friedman (fig. 31) benefició en la alimentación, redirigió, alineo y estimuló el crecimiento de desarrollo de los procesos maxilares, nasal y alveolar antes de la cirugía; así como la disminución del tamaño de la fisura del componente palatino primario con 4.59 mm y el componente palatino secundario con 2.32 mm, lo que ayuda al desarrollo.<sup>57</sup>



Fig. 31 Plaquita obturadora.<sup>26</sup>

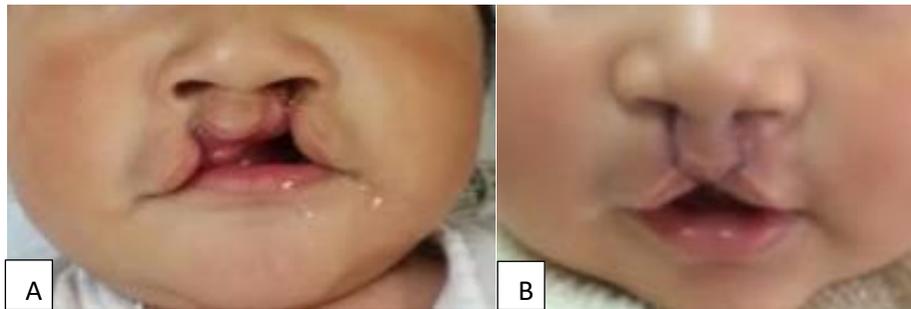
Los objetivos del tratamiento ortopédico del recién nacido son: disminuir la atresia maxilar, mejorar la respiración, deglución y postura lingual, orientar el crecimiento, promover una erupción dentaria adecuada, lograr un desarrollo psicológico, social adecuado y preparar el terreno para la cirugía.<sup>13</sup>

De los tres a los 6 meses de edad, se opera el labio, queiloplastia o plastia labial, (fig. 32, 33 y 34) que es la corrección primaria del labio, lo que se conoce como cierre del labio hendido, para cerrar el defecto cutáneo y realizar una reposición y cierre del músculo orbicular defectuoso, las técnicas más usadas para la corrección de la fisura unilateral de labio son: Millard , Tennison

Randall, cuando los segmentos labiales de la fisura son muy cortos; y Fisher que se ha popularizado en Norteamérica y América Latina recientemente.



**Fig. 32 A Labio hendido unilateral izquierdo y B Labioplastía correctiva realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.<sup>27</sup>**



**Fig. 33 A Labio hendido bilateral y B Labioplastía correctiva realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.<sup>27</sup>**

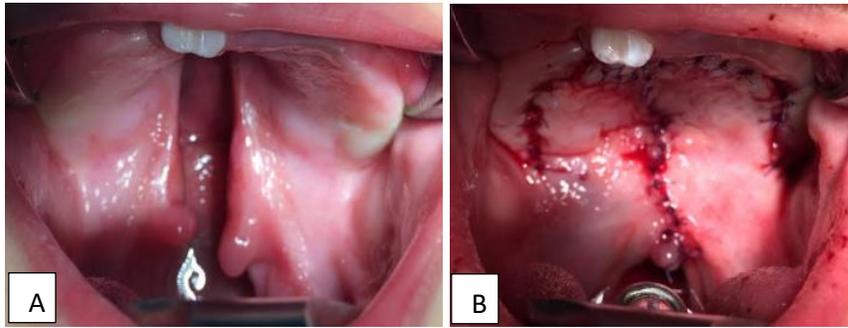


**Fig. 34. A Labio hendido unilateral derecho y B Labioplastía correctiva realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.<sup>27</sup>**

Además, en esta etapa se efectúa una reparación de la nariz (nasoplastía), es cuando los cartílagos nasales son aún maleables y se pueden conformar para dar un resultado muy cercano al anatómico normal. Estos cartílagos nasales se pueden moldear antes de la cirugía con conformadores fabricados por protesistas y odontopediatras (fig. 35), estos se pueden adaptar a la arcada del recién nacido de unos cuantos días de edad, mediante pastas, cintas, etc., que los mantienen bien adheridos hasta el momento del procedimiento quirúrgico. Cuando el paciente se acerca al año de edad, se recomienda reparar el paladar óseo y el paladar blando, palatoplastía (fig. 36 y 37) con el fin de separar la cavidad oral de la cavidad nasal, sobre todo, con el fin de proveer al niño de una adecuada caja de resonancia, de un paladar móvil para articular los fonemas y poseer así un lenguaje normal. Existen varias técnicas para abordar las fisuras de paladar que depende de la severidad de la deformidad, así como de la experiencia del cirujano, las más difundidas son las de Push back y Wardill Kilner, si se va a cerrar quirúrgicamente todo el paladar en un solo tiempo se utiliza la técnica de Von Langembeck.<sup>5, 58</sup>



**Fig. 35 A** Plaquita con conformadores nasales vista externa y **B** vista interna realizada por el Dr. Jonathan Marín Melo.<sup>3</sup>



**Fig. 36 A Paladar hendido y B Palatoplastía realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.<sup>28</sup>**



**Fig. 37 A Paladar hendido y B Palatoplastía realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.<sup>28</sup>**

Otra conducta adoptada ya desde los años 70, por grupos europeos es el cierre del paladar en 2 tiempos, iniciando con el cierre del paladar blando, o velo del paladar, alrededor del año de edad y el paladar duro alrededor de los 3 a 5 años o hasta la adolescencia. Existen grupos que ya están cerrando el velo del paladar al mismo tiempo que realizan la queiloplastía a los 6 meses, y a los 18 meses cierran el paladar duro. Algunos tienen la creencia de que esperar hasta después de los 2 años para el cierre del paladar duro afectará al habla en estos pacientes. Sin embargo, existen publicaciones acerca de que esto no necesariamente sucede si los pacientes reciben terapia del lenguaje a una edad temprana y de una manera consistente. También es importante realizar estudios audiológicos antes de la palatoplastía y llevar a cabo

valoración por parte del otorrinolaringólogo para determinar si el paciente requiere colocación de tubos de ventilación, que idealmente deben ser colocados al mismo tiempo que el cirujano realiza la queiloplastía o la palatoplastía. Estos tubos de ventilación están indicados cuando existe material seroso o purulento acumulado en el oído medio, que podría provocar la pérdida de la audición parcial o total, lo que a su vez limitaría el habla de manera importante. Cuando el paciente empieza a balbucear, los terapeutas del lenguaje o del habla dan consejos a los padres para la estimulación del lenguaje y la valoración del mismo, se inicia entre los 16 meses de edad a los 2 años, cuando el paciente empieza a unir dos palabras, si después de una persistente terapia del habla el paciente aún presenta hipernasalidad y escape nasal, se recomiendan faringoplastías o colgajos faríngeos. Después de estas cirugías, el paciente debe regresar nuevamente a terapia del lenguaje. Entre los 8 y los 12 años, se valora la erupción del canino permanente mediante radiografías. Previa expansión ortopédica de los segmentos, se coloca injerto de hueso en la fisura alveolar para restaurar la integridad del arco y proporcionar tejido óseo para la erupción del canino. La corrección labial y nasal se pueden llevar a cabo durante toda la infancia y adolescencia, están encaminadas a lograr la simetría de labio, nariz y a dar las proporciones adecuadas a cada estructura, dentro de las correcciones labiales más comunes están las de la alineación de reborde mucocutáneo, la elongación del lado fisurado, cuando después de la queiloplastía primaria ha quedado corto, o el acortamiento del mismo, si ha sucedido lo opuesto; así como la corrección de la deformidad en silbido y el dar volumen al labio del lado fisurado para hacerlo lo más similar posible al lado no fisurado. Las correcciones nasales, pueden incluir la recolocación de cartílago alar afectado, el cierre del piso nasal con fístula o nunca corregido, la elongación de la columela y la medialización de las bases alares. La corrección del septum nasal debe esperar hasta la adolescencia tardía para evitar lesionar el centro del crecimiento nasal que se encuentra a ese nivel. Las rinoplastías y la cirugía ortognática se planifican en

la edad adulta, cuando se pueden realizar también septoplastías e inyecciones de grasa para incrementar el volumen del labio. La cirugía ortognática puede ser una osteotomía tipo Le Fort I y/o osteotomías sagitales de mandíbula para la corrección del pseudoprogнатismo, que se presenta en algunos casos de retrusión maxilar. La distracción maxilar puede evitar la cirugía ortognática cuando se realiza antes de la edad adulta.<sup>58</sup>

## **5.2 Riesgos por cirugía prenatal y postnatal**

El momento de la reparación quirúrgica ha sido y sigue siendo uno de los temas más debatidos entre los cirujanos, los logoterapeutas, los audiólogos y los ortodontistas (fig. 38). Es muy tentador corregir todos los defectos tan pronto como el bebé es capaz de soportar la cirugía. Los padres de un niño nacido con una hendidura facial querrán este tipo de tratamiento y que se eliminen todas las hendiduras del bebé lo antes posible. De hecho, el labio fisurado suele corregirse lo antes posible. La mayoría de los cirujanos se adhieren a la probada «regla del 10» para determinar si un niño, por lo demás sano, puede ser sometido a una cirugía (es decir, 10 semanas de edad, 4,5 kg de peso [10 libras] y al menos, 10 g/dl de hemoglobina en sangre). A pesar de ello, debido a que la corrección quirúrgica de la hendidura es un procedimiento electivo, si cualquier otro cuadro médico perjudica la salud del recién nacido, se pospondrá la cirugía de la hendidura hasta que los riesgos médicos sean mínimos. Las desventajas del cierre temprano de los paladares hendidos son varias y de entre ellas las dos más importantes son que la corrección quirúrgica es más difícil en niños pequeños con estructuras pequeñas y que la formación de cicatrices resultante de la cirugía provoca la restricción del crecimiento maxilar.<sup>10</sup>

Edad	Tratamientos				
Neonatal	Val. Pediatría	Nutrición	Cirujano	Psicología familiar	
0-6 meses	Queiloplastía			Psicología	Terapia del lenguaje
6-12 meses	Palatoplastía	Psicología familiar			Terapia del lenguaje
12-24 meses	Control Cir.	ORL (valoración) tubos ventilación	Psicología		Terapia del lenguaje
2-3 años*	Odontología pediátrica			Psicología	Terapia del lenguaje
3-5 años	Cx. Injertos óseos	Faringoplastía		Psicología	Terapia del lenguaje
5-8 años	Odontología pediátrica	Ortopedia		Psicología	Terapia del lenguaje
8-15 años	Cir. secundarias	Ortodoncia		Psicología	Terapia del lenguaje
Adulto	Ortognática		Psicología		Terapia del lenguaje
Terapia Fam.	Escuela		Familia		

Fig. 38. Tratamiento interdisciplinario durante la vida de un paciente con LPH.<sup>29</sup>

Los pacientes con fisura labio palatina, precisan múltiples intervenciones que generalmente se realizan secuencialmente, individualizando las mismas de acuerdo a los hallazgos y coordinándolas con las de otros especialistas con objeto de minimizar el número de anestесias y hospitalizaciones. Idealmente, el paladar debe estar reparado cuando se inicia la adquisición del lenguaje, que es a partir de los 12 meses de edad, algunos grupos operan más precozmente a estos niños, con el fin de obtener un mejor desarrollo del lenguaje; sin embargo, estas operaciones muy precoces producen defectos en el crecimiento facial y por ello, este tema está en constante estudio y discusión.<sup>5</sup>

### **5.3 Riesgos por no realizar la cirugía**

Las complicaciones que se pueden presentar son:

Dificultad para el amamantamiento y la alimentación, infecciones del oído o pérdida auditiva (debido a una disfunción y horizontalización de la trompa de Eustaquio que conecta el oído medio y la faringe, se pueden producir infecciones recurrentes que ocasionan pérdida de la audición), retardo del habla y del lenguaje (por la mala implantación de los músculos del paladar y la disminución en algunos casos de la audición, la función muscular se ve reducida y puede ocasionar habla tardía y anormal) , problemas odontológicos (debido a las anomalías, en ciertas ocasiones, los dientes no pueden salir normalmente y se requiere tratamiento de ortodoncia), problemas emocionales (la mala información que existe alrededor de una malformación como LPH provoca a los padres culpa, rechazo, miedo, sobreprotección, etc., tanto que llegan a bloquear el desarrollo emocional del niño).<sup>5</sup>

En algunos casos, el labio y/o paladar hendido influyen en la alimentación de los individuos afectados, si la desnutrición es muy leve puede no causar ningún síntoma; sin embargo, algunas veces puede ser tan severa que el daño hecho al cuerpo es permanente, aunque sobreviva el paciente. Se puede producir una obstrucción de las vías aéreas superiores e inferiores por aspiración de cuerpos extraños a través de las fisuras palatinas, por lo que es muy necesaria una cirugía reconstructiva para reparar la anomalía y que el rostro tome un aspecto más estético en algunos casos. En un estudio realizado por Alejandro Méndez y col., en 2011, reportaron que la patología más prevalente en 28 pacientes con labio y/o paladar hendido en general, son las patologías alimentarias en un 50% (14 pacientes) como lo son problemas de masticación, succión, deglución y salida de alimento por la nariz, desnutrición de 1er grado, aguda y leve, enfermedades diarreicas agudas , anemia, hiperbilirrubinemia y problemas de alimentación sin especificación, 35.7% (10 pacientes) tienen patologías relacionadas con la respiración y 14.3% (4 pacientes) tienen

patologías relacionadas con la estética. También mencionan que un factor de riesgo es que el 50% (7 de los 14 pacientes) no son sometidos a la cirugía reconstructiva maxilofacial sino hasta su 2do y 4to año de edad, dando posibilidad al desarrollo de dichas patologías.<sup>59</sup>

## VI. Mitos

Las malformaciones congénitas se conocen desde los albores de la humanidad, tal como lo muestran los grabados y figurillas testigos de pasadas civilizaciones, encontradas en diversas partes del mundo. Algunos consideran que las fisuras labio palatinas datan del año 2000 a.C., el nacimiento de un niño malformado siempre ha causado consternación, pero la explicación que de este fenómeno se ha dado ha variado en las diferentes épocas, de acuerdo con los conceptos mágico-religioso o filosóficos prevalentes, así, en algunas culturas, un niño malformado era considerado un ser impuro, que no debía vivir y entonces era destruído; mientras que, en otras, por el contrario, era deificado y adorado. En algunas religiones se considera como fruto del pecado y por tanto como castigo divino; mientras que en otras era presagio de futuros acontecimientos, por desavenencias entre los dioses o por guerras cósmicas.<sup>60</sup>

Existe la creencia de que los eclipses afectan el desarrollo completo de los



Fig. 39 Listón rojo y el eclipse.<sup>30</sup>

embriones y fetos durante la gestación, para impedirlo, las mujeres embarazadas deberían utilizar un listón rojo durante la aparición del eclipse (fig. 39); sin embargo, no hay evidencia científica que relacione cualquier fenómeno astronómico con el desarrollo y

funcionamiento del cuerpo humano.<sup>61</sup>

De igual manera se pensaba que con la luna llena se adelanta el parto o se presentan malformaciones como labio hendido, se refiere a una creencia antigua en donde la luna podía dañar al producto de la mujer embarazada y no debían de observar un eclipse lunar o solar, ya que el hijo podría convertirse en ratón o nacer con labio hendido, la nariz cortada o los labios torcidos, bizcos o con el rostro tullido y el cuerpo podría ser monstruoso o imperfecto.<sup>62</sup>

En el caso del eclipse, se creía que la niña o el niño al nacer durante este fenómeno natural pueden nacer sin boca, o sin orejas, o sin una mano o pie; no sale bueno, no tiene dedos o nariz. El eclipse se les come de la boquita, del labio, de los dientes y para prevenir los efectos según la creencia popular se pone en las camillas una moneda que traiga en sus bolsillos, no salir, ponerse un listón rojo o un seguro por el ombligo. Cuando hay eclipse y una señora está embarazada, al terminar el eclipse se lava el utensilio donde hacen las tortillas llamado comal, se junta el agua y se le da a tomar a la señora para evitar malformaciones en el producto. Las embarazadas no deben ver figuras, animales o personas feas o deformes, pues existe la posibilidad de que el hijo nazca con las características de lo visto, cuando un niño nace feo o deforme, el pensamiento de quienes lo observan, se dirige a preguntarse, ¿en qué se habrá fijado la madre?.<sup>63</sup>

Otro mito, es que si la mujer embarazada no usaba un seguro de metal cuando había luna llena también salía con labio hendido o ciego, no hay evidencia científica respecto a esto (fig.40), sin embargo, se refiere a una creencia antigua la cual se basaba en la teoría de lo frío y lo caliente, en donde la mujer embarazada



Fig. 40. 23 de Julio día mundial del LPH.<sup>31</sup>

representaba el ámbito caliente y la luna lo frío, que podía dañar a los bebés si se exponían a la luna llena, robando un pedazo de ellos, esto es, los labios, pudiendo contrarrestar esto con un seguro, alfileres o algo de metal que también representan el ámbito frío dentro de esta lógica.<sup>64</sup>

## VII. CONCLUSIONES

1. Las alteraciones de tipo genético para LPH corresponden del 20 al 30% de los casos, en el género femenino se manifiesta más el PH y en el género masculino el LH y LPH.
2. Si los progenitores superan un umbral mínimo de errores genéticos aparece en su descendencia la formación de la fisura, que es la causa más común.
3. Se conoce que por el número de divisiones celulares de los espermatozoides podría generar errores transcripcionales en comparación con los óvulos.
4. Las mujeres mayores de 39 años, podrían presentar una predisposición de tener niños con LPH hasta de 3 veces mayor en comparación con mujeres de 25 a 29 años y conforme aumenta la edad es mayor el riesgo, así como menores de 19 años podrían ser factor de riesgo para tener hijos con LPH.
5. En las uniones consanguíneas aparece el LPH, pero genéticamente se desconoce como sucede.
6. La consanguinidad constituye un factor de riesgo mayor al 50% para LPH.
7. Existe una baja predisposición en africanos, las tasas de LPH, son más altas en Iberoamérica, Asia y más bajas en Israel, Sudáfrica y Sur de Europa, mientras que las tasas de PH fueron más elevadas en Canadá, norte de Europa y bajas en partes de Iberoamérica y Sudáfrica.

8. En investigaciones recientes se afirma que la falta de BMP7 produce LPH, ya que esta proteína participa en el desarrollo del tercio medio facial.
9. Los genes asociados a LPH son DLX4, MSX1, MSX2, HOXB3, WNT3A, SHH, FOXE1, PAX7, SOX3, F6RI.
10. Algunos factores ambientales internos como externos participan y afectan a las células y dan lugar a LPH.
11. El LPH puede ser de origen mono o poligenético.
12. Las causas ambientales pueden provocar alteraciones, si hay predisposición genética, es decir algunos padres pueden ser portadores genéticamente y no lo expresan fenotípicamente, sin embargo, aún no se comprende la manera específica en la que se hereda esta alteración.
13. Así como los agentes ambientales pueden hacer que se exprese lo que ya está codificado genéticamente, los agentes ambientales pueden actuar en conjunto para producir LPH.
14. Algunos de los factores ambientales tienen mayor riesgo ya que los mecanismos por los que actúa cada agente teratógeno son diferentes, a mayor cantidad de factores mayor predisposición.
15. Los corticosteroides son factores de riesgo importantes para el desarrollo LPH.
16. Las drogas antipsicóticas y ansiolíticas pueden aumentar el riesgo hasta 4 veces de LPH, como los tranquilizantes.
17. Se estima que podría evitarse el 6.1% de riesgo para LPH mediante la eliminación del tabaquismo materno.
18. Otros factores tienen mucha controversia como lo son las enfermedades crónicas y el consumo de fármacos, por lo que es importante valorar por un médico capacitado el beneficio-riesgo.
19. Los estudios acerca de la falta del ácido fólico son controversiales, sin embargo, por lo que se investigó se considera un factor de riesgo

porque es indispensable para la migración de las células de la cresta neural, para después formar los arcos faríngeos y los procesos faciales.

20. Existen fármacos que predisponen a esta afectación como: el retinol y otros como valproato, micofenolato de mofetilo, micofenolato sódico y ondansetrón.
21. Los pesticidas como: piridils, hidrocarburos alifáticos, compuestos inorgánicos y glufosinato, además de los plaguicidas como los organofosforados, carbamatos, organoclorados, fungicidas cloroalquiltio y organosulfuradores pueden producir LPH, así como disolventes orgánicos.
22. Informar a los padres sobre causas y riesgos de LPH para que lo entiendan y disminuyan el impacto psicológico.
23. Los factores de riesgo ambientales son modificables, esto indica que del 70 al 80 % de los casos de LPH se pueden evitar.
24. Se necesitan aplicar políticas de salud pública en los diferentes lugares de atención médica para que informen a las embarazadas de todos estos riesgos para LPH que podrían evitarse.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senado Dumoy, J. *Los factores de riesgo*. Scielo Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1999 [Acceso 26 septiembre 2021]; Vol.15 No.4 Pág. 4 Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086421251999000400018](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421251999000400018)
2. Concepto Definición. Humanidades. *Riesgo* [Internet] [Acceso 30 septiembre 2021] Disponible en: <https://conceptodefinicion.de/riesgo/>
3. González Carrillo, A., Luna Limón, F., Sotelo Camacho, M., Hernández Montoya, M. and Díaz Rosas, C. *Estudio retrospectivo de la prevalencia de labio y paladar hendido en el Hospital de la Mujer Zacatecana de 2013 a 2015*. Revista latinoamericana de Ortodoncia y odontopediatría [Internet]. 2020 [Acceso 26 septiembre 2021]; Pág. 3 Disponible en: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2020/art-42/>
4. Palmero Picazo, J. and Rodríguez Gallegos, F. *Labio y paladar hendido. Conceptos actuales*. Medigraphic [Internet]. 2019 [Acceso 18 septiembre 2021]; Vol. 17 No. 4 Pág. 372, 374. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2019/am194j.pdf>
5. Mejía Ayala, A. y Suárez Vergara, D. *Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos*. Medigraphic [Internet]. 2012 [Acceso 26 septiembre 2021]; Vol. IV No. 2 Pág. 56-58 y 61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2012/imi122a.pdf>
6. Pons-Bonals, A., Pons-Bonals, L., Hidalgo-Martínez, S. and Sosa-Ferreyra, C. *Estudio clínico-epidemiológico en niños con labio paladar hendido en un hospital de segundo nivel*. Scielo [Internet]. 2017 [Acceso 18 septiembre 2021]; Vol. 74 No. 2 Pág. 3. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462017000200107](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462017000200107)
7. Acosta Rangel, M., Percastegi Montes, D. and Flores Mesa, B. *Frecuencia y factores de riesgo en labio y paladar hendidos del Centro Médico Nacional «La Raza»*. Medigraphic [Internet]. 2013 [Acceso 26 septiembre 2021]; Vol. 9 No. 3 pág. 110. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2013/cb133f.pdf> .

8. Bonilla Álvarez, Á. *Desarrollo de las fisuras labio palatinas*. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza [Internet]. 2021 [Acceso 10 octubre 2021]; Pág. 3, 8, 17, 18. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/47946/files/TAZ-TFG-2015-929.pdf>
9. Navarrete Hernández, E., Canún Serrano, S., Valdés Hernández, J. and Reyes Pablo, A. *Prevalencia de labio hendido con o sin paladar hendido en recién nacidos vivos. México, 2008-2014*. Rev Mex Pediatr Medigraphic [Internet]. 2017 [Acceso 23 septiembre 2021]; Vol. 84 No. 3 Pág. 102. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp173d.pdf>
10. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. *Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporánea*. 6.<sup>a</sup> ed Barcelona, España ed. Elsevier; 2020. 702 p. Capítulo 28 Tratamiento de los pacientes con hendiduras orofaciales Pág. 586-589.
11. Shkoukani M, Chen M, Vong A. *Cleft Lip – A Comprehensive Review* NCBI PMC [Internet]. 2013 [Acceso 18 octubre 2021]; Vol. 1 Pág. 1 y 4. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873527/>
12. García Vaquero Millán C, Graterol Torres D, García López M. *Malformaciones congénitas y adquiridas de la cavidad oral y faringe. Hendiduras labiopalatinas*. SEORL PCF [Internet]. [Acceso 11 noviembre 2021]; Capítulo 73. Pág. 12-14. Disponible en: <https://cutt.ly/2YvlpPK>
13. Mogrovejo E. *La importancia de las placas palatinas en recién nacidos con labio y paladar hendido*. Revista científica INSPILIP [Internet]. 2017 [Acceso 5 noviembre 2021]; Vol. 1 No. 2 Pág. 5-7 y 17. Disponible en: <https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/04/La-importancia-de-las-placas-palatinas-en-reci%C3%A9n-nacidos-.pdf>
14. Cisneros Domínguez G, Bosch Núñez A. *Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas*. Scielo [Internet]. 2014 [Acceso 28 de octubre del 2021; Vol. 18 No. 9 Pág. 1-3. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014000900015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900015)

15. Cruz Rivas D, Pérez Mateo M, de León Ojeda D, Suárez Bosch D, Llanes Rodríguez D. *Antecedentes de empleo de medicamentos durante el embarazo en madres de pacientes con fisura de labio y/o paladar*. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2009 [Acceso 1 de noviembre 2021]; Vol.46 No.1 Pág. 2, 6-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072009000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000100002)
16. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid España ed. Elsevier Mosby; 2006. 433 p Capítulo 1: Alteraciones del desarrollo de la región oral Pág. 27
17. Nasreddine G, El Hajj J, Ghassibe Sabbagh M. *Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics*. NCBI PMC [Internet]. 2021 [Acceso 18 octubre 2021]; Vol. 787 Pág. 3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083042/>
18. Vaivads, M, Akota I, Pilmane M. *Cleft Candidate Genes and Their Products in Human Unilateral Cleft Lip Tissue*. NCBI PMC. [Internet]. 2021 [Acceso 13 octubre 2021]; Vol. 9 No. 2 Pág. 1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167758/>
19. Santana Garay, Julio C. *Atlas de patología del complejo bucal*. 2.ed. La Habana: ed. Ciencias Médicas, 2010. 550 p Capítulo 2: Alteraciones del desarrollo del cráneo, la cara, la boca y el cuello Pág. 19-22.
20. Yu Q, He S, Zeng N, Ma J, Zhang B, Shi B et al. *BMP7 Gene involved in nonsyndromic orofacial clefts in Western han Chinese*. NCBI PMC [Internet]. 2015 [Acceso 18 noviembre 2021]; Vol. 20 No. 3 Pág. 298–304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464917/>
21. Kouskour T, Kozlova A, Alexiou M, Blumer S, Zouvelou V, Katsaros C et al. *The Etiology of Cleft Palate Formation in BMP7-Deficient Mice*. NCBI PMC [Internet]. 2013 [Acceso 18 noviembre 2021]; Vol. 8 No. 3 Pág. 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597594/>
22. Alfaro López C, Jiménez Mayz Y, Sánchez Rueda K, Vargas González A. *Factores de riesgo, maternos y ambientales relacionados con el labio y/o paladar hendido no sindrómico en una población atendida por el*

- posgrado de ortodoncia de la Universidad de Santo Tomas. Bucaramanga División de Ciencias de la Salud Facultad de Odontología [Internet]. 2014 [Acceso 29 octubre 2021]; Pág. 19 y 20. Disponible en: <https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/20308/2014%20Camilo%20Alfaro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. DeRoo, L. A., Wilcox, A. J., Drevon, C. A., & Lie, R. T. *First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study*. American journal of epidemiology NCBI PMC [Internet]. 2008 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 168 No. 6 Pág. 638 y 645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727199/>
24. Huaynate Villalobos, A. *Factores de riesgo asociados a fisuras no sindrómicas de labio y paladar en neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal, 2012-2017*. Revista peruana de investigación materno perinatal [Internet]. 2018 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 10 No. 2 Pág. 7-11. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/fisuras-riesgo-no-sindromicas-labio>
25. C. Bell J, Raynes-Greenow C, Turner R, Bower C, Nassar N, O'Leary C. *Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Paediatric and perinatal epidemiology [Internet]. 2014 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 28 No. 4 Pág. 1. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppe.12131>
26. Barrera C, Mezarobba N. *Maternal Risk Factors Associated with Cleft Lip with or without Cleft Palate: A Review*. Scielo [Internet]. 2016 [Acceso 25 octubre 2021]; Vol.10 No.2 Pág. 359, 360, 366 y 367. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2016000200025&lang=es](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2016000200025&lang=es)
27. Carmichael, Suzan L.; Shaw, Gary M. *Maternal Life Event Stress and Congenital Anomalies*. Journal of epidemiology [Internet]. 2000 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 11 Pág. 32, 34 y 35. Disponible en:

[https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2000/01000/Maternal\\_Life\\_Event\\_Stress\\_and\\_Congenital.8.aspx](https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2000/01000/Maternal_Life_Event_Stress_and_Congenital.8.aspx)

28. Tsuchida, A, Hamazaki K, Kigawa M, Tanaka T, Ito M, Inadera H., & and the Japan Environment and Children's Study Group. *Association between maternal smoking history and congenital anomalies in children: Results from the Japan Environment and Children's Study*. NCBI PMC [Internet]. 2021 [Acceso 28 octubre 2021]; Vol. 61 No. 5 Pág. 159–168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453515/>
29. Hackshaw A, Rodeck C, Sadie S. *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls*. NCBI PMC [Internet]. 2011 [Acceso 29 octubre 2021] Vol. 17 No. 5 Pág. 589–604. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156888/>
30. Saleem K, Zaib T, Sun W, Fu S. *Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate*. NCBI PMC [Internet]. 2019 [Acceso 18 octubre 2021]; Vol. 5 No. 12 Pág. 3 y 4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921104/>
31. Ministerio de sanidad, Dirección general de salud pública. *Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual, evidencia disponible y regulación*. Unidad de Prevención y Control del Tabaquismo Subdirección General de Promoción, Prevención y Calidad. Dirección General Salud Pública. [Internet]. [Acceso 3 noviembre 2021]; 2020 Pág. 4, 7, y 8. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/InformeCigarrilloselectronicos.pdf>
32. Pascale A. *Consumo de drogas durante el embarazo*. [Internet]. 2015 [Acceso 1 noviembre 2021]; Pág. 13, 17. Disponible en: <https://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2015/07/Consumo-de-drogas-durante-el-embarazo-Revision-MSP.pdf>
33. Solis Sanchez G. Solis Sanchez j. Diaz Gonzalez T. *Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato*. elsevier [Internet]. 2001 [Acceso 1 de noviembre 2021]; Vol. 3 No. 4 Pág. 256-258. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-exposicion-prenatal-drogas-efectos-el-13021692>

34. Paulos Parot MA. *Fisuras Labio-palatinas y fortificación de la harina con ácido fólico en Chile*. [Internet]. Santiago, Chile 2015 [Acceso 15 noviembre 2021]; Pág. 12, 13 y 19. Disponible en: [https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/180876/Tesis\\_Ma.%20Ang%C3%A9lica%20Paulos.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/180876/Tesis_Ma.%20Ang%C3%A9lica%20Paulos.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
35. Angulo Castro, E., Acosta Alfaro, LF, Guadron Llanos, AM, Canizalez Román, A., Gonzalez Ibarra, F., Osuna Ramírez, I., y Murillo Llanes, J. *Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study*. Revista iraní de otorrinolaringología [Internet]. 2017 [Acceso 25 octubre 2021]; Vol 29 No. 93 Pág. 190 y 193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554809/>
36. L. Rosado J. *Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales*. Scielo [Internet]. 1998 [Acceso 8 noviembre 2021]; Vol.40 No.2 Pág. 184. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/spm/1998.v40n2/181-189/es/>
37. Krapels I, Rooij I, Wevers R, Zielhuis G, Spauwen P, Bruselas W et al. *Estado de mioinositol, glucosa y zinc como factores de riesgo para el labio leporino no sindrómico con o sin paladar hendido en la descendencia: un estudio de casos y controles*. NCBI PMC [Internet]. 2004 [Acceso 15 noviembre 2021]; Vol. 111 No. 7 Pág. 661-668. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198755/>
38. Sepúlveda Troncoso G., Palomino Zúñiga H., Cortés Araya J. *Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile*. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [Internet]. 2008 [Acceso 30 septiembre 2021]; Vol. 30 No. 1 Pág. 23 y 24. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113005582008000100002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113005582008000100002)
39. Ordoñez M, Nazer J, Aguila A, Cifuentes L. *Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC 1971-1999 Rev Med Chile* [Internet]. 2003 [Acceso 30 septiembre 2021]; Vol. 131 No.4 Pág.

405. Disponible en:  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872003000400008](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000400008)
40. Peterka M, Hubickova Heringova L, Sukop A, Peterkova R. *Anti-asthma Drugs Formoterol and Budesonide (Symbicort) Induce Orofacial Clefts, Gastroschisis and Heart Septum Defects in an In Vivo Model*. PMC NCBI [Internet]. 2021 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 35 No. 3 Pág. 1451 y 1457. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193330/>
41. INFAC. *Medicamentos y embarazo: Actualización*. [Internet]. 2013 [Acceso 10 noviembre 2021]; Vol. 21 No. 7. Disponible en:  
[https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2013/es\\_def/adjuntos/IINFAC\\_Vol\\_21\\_n\\_7.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2013/es_def/adjuntos/IINFAC_Vol_21_n_7.pdf)
42. INFAC. *Fármacos y teratogenicidad*. [Internet]. 2019 [Acceso 10 noviembre 2021]; Vol. 27 No. 7 Pág. 48-53. Disponible en:  
[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2019/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_27\\_7\\_farmacos\\_teratogenicos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_7_farmacos_teratogenicos.pdf)
43. Skuladottir, H., Wilcox, A., McConnaughey, R., Vindenes, H., & Lie, R. T. *First-trimester nonsystemic corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway*. NCBI PMC [Internet]. 2014 [Acceso 29 octubre 2021]; Vol. 24 No. 9 Pág. 1. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161959/>
44. Valdés Silva Y, Sánchez Ramírez E, Fuentes Arencibia S. *Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos*. Scielo [Internet]. 2018 [Acceso 16 noviembre 2021]; Vol. 22 No. 4 Pág. 652-661. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812018000400011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000400011)
45. Salihu S, Krasniqi S, Sejfiija O, Heta N, Salihaj N, Geci A et al. *Analysis of Potential Oral Cleft Risk Factors in the Kosovo Population*. NCBI PMC [Internet]. 2014 [Acceso 3 noviembre 2021]; Vol. 99 No. 2 Pág. 163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968843/>
46. Corrêa de Queiroz Herkrath A, Herkrath F, Bessa Rebelo M, Vianna Vettore M. *La edad de los padres como factor de riesgo para las*

- hendiduras orales no sindrómicas: un metanálisis.* NCBI PMC [Internet]. 2011 [Acceso 3 noviembre 2021]; Vol. 40 No. 1 Pág. 3-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019990/>
47. Abarca Barriga H, Chávez Pastor M, Trubnykova M, La Serna-Infantes J, Poterico J. *Factores de riesgo en las enfermedades genéticas.* AMP Scielo [Internet]. 2018 [Acceso 10 noviembre 2021]; Vol. 35 No. 1 Pág. 43-50. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172018000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000100007)
48. Sala Salmeron C. *Las alteraciones cromosómicas en el esperma del varón añoso.* [Internet]. Del rosal Gregorio. 14 febrero 2020 [Acceso 10 noviembre 2021]; Disponible en: <https://www.efesalud.com/alteraciones-cromosomicas-esperma-varon-anoso/>
49. Escoffié-Ramírez, M., Medina-Solís, C., Pontigo-Loyola, A., Acuña-González, G., Casanova-Rosado, J. and Colome-Ruiz, G. *Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles.* Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. [Internet]. 2010 [Acceso 1 octubre 2021]; Vol. 10 No. 3 Pág. 324, 327 y 328. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/DNBTzQ6CVFqVYYWShVZRW9h/?lang=es>
50. Gasca Sánchez, FM, Santos Guzmán, J., Elizondo Dueñez, R., Mejía Velázquez, GM, Ruiz Pacheco, C., Reyes Rodríguez, D., Vázquez Camacho, E., Hernández Hernández, JA, López Sánchez, R., Ortiz López, R., Olvera Posada, D., y Rojas Martínez, A. *Spatial Clusters of Children with Cleft Lip and Palate and Their Association with Polluted Zones in the Monterrey Metropolitan Area.* NCBI PMC [Internet]. 2019 [Acceso 25 octubre 2021]; Vol. 16 No. 14 Pág. 1-3, 18 y 19 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678111/>
51. García A, Benavides F, Fletcher T, Orts E. *Exposición paterna a pesticidas y malformaciones congénitas.* NCBI PMC [Internet]. 1998 [Acceso 15 noviembre 2021]; Vol. 24 No. 6 Pág. 473-480. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9988089/>

52. W. Johansen A, J. Wilcox A, T. Lie R, F. Andersen L, A. Drevon C. *Maternal Consumption of Coffee and Caffeine-containing Beverages and Oral Clefts: A Population-based Case-Control Study in Norway*. American Journal of Epidemiology [Internet]. 2009 [Acceso 30 octubre 2021]; Vol. 169 No. 10. Pág. 1216-1222. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727209/>
53. Horta Díaz N, Lantigua Cruz A, Rosado Ruiz-Apodaca I, López Álvarez Y, Clavelo Chaviano M. *Impacto de la consanguinidad en el retraso mental y otras discapacidades en la comunidad Guasasa, municipio Ciénaga de Zapata 2007*. Rev Cubana Genet Comunit. [Internet]. 2010 [Acceso 4 noviembre 2021]; Vol. 4 No. 3 Pág. 29 y 30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019990/>
54. Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T, Ortiz-Martínez R, Acosta-Aragón M. *La endogamia como causa de consanguinidad y su asociación con anomalías congénitas*. Bvs [Internet]. 2021 [Acceso 4 noviembre 2021]; Vol. 25, No 1. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1292646>
55. B. Saeed , BS O, Grogan Moore , BS M, Zawahrah , BSc H, Tayem , BA M, Kavosi BS T, van Aalst , MA, MD J. *The Influence of Consanguinity on Familial Clefting Among Palestinians*. American Cleft Plate-Craniofacial Association [Internet]. 2019 [Acceso 4 noviembre 2021]; Vol. 56 No 8 Pág. 1072-1079. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1055665619838381>
56. Mesa Trujillo D, Lantigua Cruz A. *Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos*. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2019 [Acceso 4 noviembre 2021]; Vol. 35 No. 2 Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/842/245>
57. Gutiérrez-Rodríguez M, Peregrino-Mendoza A, Borbolla-Sala, M, Bulnes-López R. *Beneficios del tratamiento temprano con ortopedia pre-quirúrgica en neonatos con labio y paladar hendido*. SALUD EN TABASCO [Internet]. 2012 [Acceso 5 noviembre 2021]; Vol. 18 No. 3 2012 Pag.96 y 98. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/487/48725011004.pdf>

58. Sigler A. *Protocolo para la planificación quirúrgica en las clínicas de labio y paladar hendidos en la zona noroeste de la República Mexicana*. Scielo [Internet]. 2017 [Acceso 8 noviembre 2021]; Vol. 43 No. 3 Pág. 313-325. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922017000400313](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922017000400313)
59. Méndez Pardo A, López Saavedra E. *Patologías prevalentes en hospitalizados con Labio Leporino y/o Paladar Hendido del Hospital MaternoInfantil "Germán Urquidi"*. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2011 [Acceso 5 noviembre 2021]; Vol. 14 No. 2 Pág. 16-19. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v14n2/a05.pdf>
60. Corbo Rodríguez M, Marimón Torres M. *Labio y paladar fisurados. Aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud*. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2001 [Acceso 5 noviembre 2021]; Vol.17 No.4 Pág. 379-385. Disponible en: [Labio y paladar fisurados: Aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud \(sld.cu\)](http://www.sld.cu)
61. Rodríguez E. Rebeca, *Mitos y realidades sobre el labio y paladar hendido*. [Internet] México [Acceso 8 noviembre 2021]; Disponible en: <https://mamasrockstars.com/2020/06/08/mitos-y-realidades-sobre-el-labio-y-paladar-hendido/>
62. Matos Moctezuma E. *El conejo en la cara de la luna*. Scielo [Internet]. 2013 [Acceso 8 noviembre 2021]; Pág. 306 y 307 Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S007116752013000100011](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007116752013000100011)
63. Machado Zeledón R, Betsy Valerio S. *Creencias, mitos y prácticas que tienen las mujeres sobre el embarazo, parto y puerperio en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas*. Facultad de ciencias médicas [Internet]. 2017 [Acceso 8 noviembre 2021]; Pág. 17 y 19. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/9828/1/98211.pdf>
64. Machado Zeledón R, Betsy Valerio S. *Creencias, mitos y prácticas que tienen las mujeres sobre el embarazo, parto y puerperio en el Centro de Salud Sócrates Flores Vivas*. Facultad de ciencias médicas [Internet].

2017 [Acceso 8 noviembre 2021]; Pág. 17 y 19. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/9828/1/98211.pdf>

## IX. REFERENCIAS DE IMÁGENES

1. Instituto Mortaji, Embriología cara, lengua y paladar, 3 de abril de 2020 [Acceso 18 septiembre 2021] Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=zV1FGZPOGOc&t=288s>
2. García Vaquero Millán C, Graterol Torres D, García López M. *Malformaciones congénitas y adquiridas de la cavidad oral y faringe. Hendiduras*. SEORL PCF [Internet]. [Acceso 11 noviembre 2021]; Capítulo 73. Pág. 12-14. Disponible en: <https://cutt.ly/2YvlpPK>
3. Figuras. Fig. 5, 12, 15, 20 y 35 Fotografías tomadas por el Dr. Jonathan Marín Melo.
4. Figura 6. Fig. Estructura genética de las células. Tomado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/genetic-testing/multimedia/genetic-disorders/sls-20076216>
5. Figura7. Fig. Riesgos ambientales para LPH. Tomado de: [https://www.abc.es/familia/vida-sana/abci-como-afecta-tabaco-hora-concebir-201610080120\\_noticia.html](https://www.abc.es/familia/vida-sana/abci-como-afecta-tabaco-hora-concebir-201610080120_noticia.html)
6. Figura 8. Fig. Paso del alcohol de la sangre de la madre al bebé. Tomado de: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-alcohol-embarazo-gran-riesgo-altera-genes-bebe-reduce-peso-20190818082951.html>
7. Figura. Fig. 9. Riesgos por fumar tabaco durante el embarazo. Tomado de: <https://www.reproduccionasistida.org/tabaco-embarazo/>
8. Figura. Fig. 10. Terapia de reemplazo de nicotina (NRT). Tomado de: <https://www.viata.es/sustituto-nicotina-falsas-creencias>

9. Figura. Fig. 11. Transporte de drogas de la madre al feto por medio de la placenta. Tomado de: <https://ssl.adam.com/content.aspx?productid=118&pid=5&gid=007313&site=StLukesmedicalcenter.adam.com&login=STLK7926>
10. Figura, Fig. 13. Consumo de ácido fólico para la prevención de LPH. Tomado de: <https://www.facebook.com/376596796514048/posts/730588264448231/>
11. Figura. Fig. 14 Ácido fólico, vitamina B6 y B12 para reducir niveles de homocisteína. Tomado de: <https://www.elenaconde.com/pioderma-gangrenoso-parece-ulcera-alteracion-del-metabolismo-la-homocisteina/>
12. Figura. Fig. 16 Disminución precoz del flujo uteroplacentario. Tomado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X15728353>
13. Figura. Fig. 17. Obesidad y diabetes gestacional. Tomado de: <http://thnm.adam.com/content.aspx?productid=618&pid=5&gid=000896>
14. Figura. Fig. 18. Las gestantes toman algún medicamento por indicación médica o automedicación. Tomado de: <https://www.webconsultas.com/embarazo/control-prenatal/precauciones-con-los-medicamentos-durante-el-embarazo>
15. Figura. Fig. 19. El consumo de fármacos en gestantes. Tomado de: <https://www.crushpixel.com/es/stock-vector/no-pills-pregnancy-red-forbidden-3379632.html>
16. Figura. Fig. 21 División celular de espermatozoides y óvulos. Tomado de: <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/17elprocesreproductiu/17elproc esreproductiues.htm>

17. Figura. Fig. 22 El estrés en la gestante, actúa como teratógeno para la formación de LPH. Tomado de: <https://www.babysitio.com/embarazo/tristeza-depresion-embarazo-afectan-desarrollo-del-bebe>
18. Figura. Fig. 23. Falta de acceso a servicios de salud, por falta de conocimientos o por falta de recursos. Tomado de: <https://www.trasfondoinformativo.com/2018/05/la-pobreza-una-de-las-causas-de-ninas-y.html>
19. Figura. Fig. 24 Pesticidas. Tomado de: <https://www.clikisalud.net/los-pesticidas-podrian-causar-depresion-ansiedad/>
20. Figura. Fig. 25. Plaguicidas. Tomado de: <https://www.intagri.com/articulos/fitosanidad/coadyuvantes-para-potencializar-el-rendimiento-de-los-plaguicidas>
21. Figura, Fig. 26. Contaminación industrial. Tomado de: <https://www.elfinanciero.com.mx/opinion/salvador-garcia-linan/contaminacion-industrial/>
22. Figura. Fig. 27. Protección de la madre al feto. Tomado de: <https://www.tienda.saludgeoambiental.org/Confecciones-especiales-de-Proteccion/Especial-embarazadas>
23. Figura. Fig. 28. Desarrollo embriológico de la lengua. Tomado de: <http://helarosas.blogspot.com/2014/09/desarrollo-embriologia-de-la-lengua.html>
24. Figura. Fig. 29. Riesgos asociados a LPH por consumo de cafeína. Tomado de: <https://www.perfil.com/noticias/ciencia/embarazo-el-exceso-de-mate-puede-afectar-el-peso-del-bebe-1107-0036.phtml>
25. Figura. Fig. 30. Consanguinidad. Tomado de: <https://www.elcorreo.com/vivir/relaciones-humanas/parejas-consanguinidad-matrimonio-endogamia-20210213184557-ntrc.html>
26. Figura. Fig. 31. Plaquita obturadora. Tomado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2395921516300666>

27. Figuras. Fig. 32, 33, y 34. Labioplastia. Cirugía realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.
28. Figuras. Fig 36 y 37. Palatoplastia. Cirugía realizada por el CMF. Erick Geovanny Reyes Castañeda.
29. Figura. Fig. 38. Tratamiento interdisciplinario durante la vida de un paciente con LPH. CMF. Reynoso Santiago. Labio y paladar fisurado, manejo primario Congreso multidisciplinario. ENES León UNAM, Odontología. [Internet]. 2021
30. Figura. Fig. 39 Listo rojo y el eclipse. Tomado de: <https://elruinaversalweb.wordpress.com/tag/liston-rojo-embarazadas-eclipse/>
31. Figura. Fig. 40. 23 de Julio día mundial del LPH. Tomado de: <https://m.facebook.com/centrosumaorg/photos/a.124043364432978/1594449954058971/?type=3&source=48>