



Depósito Legal: ppi201302ME4323
ISSN: 2343-595X

Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores de Riesgo del Labio o Paladar Hendido: Una Revisión Sistemática

Antoni José Zambrano Sosa, Arlene Saraí Mora Vergaras¹, Maikel Jesús Araque Cabeza, Manuela Elysmar Rodríguez Barrios, Mariangel Coromoto Zambrano Graterol y Rossimar Estenyer Guillén Lugo.

Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Resumen

Historial del artículo
Recibido: 12-04-16
Aceptado: 31-06-16
Disponible en línea:
11-02-2017

Palabras clave:

Labio
hendido,
Paladar
hendido,
Factores de
Riesgo.

Introducción: El labio o paladar hendido (LPH) es una malformación congénita de origen multifactorial que se manifiesta por una alteración en la fusión de los tejidos que darán origen al labio superior y paladar durante el desarrollo fetal. Su incidencia varía de 0,3 a 2,5 entre cada 1000 nacidos vivos. No se logró el acceso a una investigación actualizada que recopile integralmente los factores de riesgo, por lo tanto la presente investigación pretende determinar los factores de riesgo que influyen en la formación y desarrollo de LPH. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistematizada en distintas fuentes electrónicas como Pubmed, Biblioteca Cochrane, Biblioteca Virtual de Salud, Medline, entre otras; donde se seleccionaron investigaciones que cumplieran criterios específicos como fecha de publicación (1998-2016), idioma (español, inglés y portugués), tipo de artículo y estudios realizados únicamente en humanos. **Resultados:** Para esta revisión fueron incluidas revisiones sistemáticas (2), meta análisis (9), estudios de cohorte (2), estudios de casos y controles (26), ensayos clínicos controlados (3) y casos clínicos (1); Se identificaron los factores de riesgo que inciden en el desarrollo del LPH, entre ellos alteraciones genéticas, el consumo de drogas o fármacos durante el embarazo, diversas patologías maternas, además de algunos factores socioculturales y ambientales. **Conclusiones:** Con base en la evidencia obtenida se logró determinar los factores de riesgo del LPH, concluyendo que es una malformación de origen multifactorial debido a los diversos elementos que influyen en su aparición, lo que impide definir su etiología, por lo tanto se recomienda continuar investigando.

¹ Autor de correspondencia. Arlene Saraí Mora Vergaras. E-mail: saraimorav@gmail.com

Risk factors for cleft lip or cleft palate. A systematic review

Abstract

Introduction: Cleft lip or palate is a congenital malformation with a multifactorial origin, it is presented as an alteration of the tissue fusion that give rise the superior lip and palate during fetal development. It's incidence varies between 0,3 to 2,5 per 1000 live newborns. To date no update review that collected comprehensively all papers on the risk factors was found. Therefore, this paper aims to determine the risk factors that influence the formation and development of cleft lip or palate. **Methodology:** A systematic search was conducted in different electronic sources like: Pubmed, Biblioteca Cochrane, Biblioteca Virtual de Salud, Medline, etc; studies with this specific criteria were selected: date of publication (1998-2016), language (Spanish, English, and Portuguese), type of article and only studies in humans. **Results:** For this systematic review were included: Systematic reviews (2), Meta-analysis (9), cohort studies (2), case-control studies (26), controlled clinical trials (3) and clinical cases (1); the risk factors that affect the development of cleft lip or palate were identified, including genetic disorders, the use of drugs or medications during pregnancy, different maternal pathologies plus some sociocultural and environmental factors. **Conclusions:** Based on the evidence obtained was possible to determine the risk factors of cleft lip or palate, concluding that it is a malformation of multifactorial origin because of the various elements that influence its occurrence, hindering to define its etiology, therefore further investigations are recommended.

Key words: Cleft lip, cleft palate, risk factors, smoking, folic acid, drugs.

1. Introducción

Las malformaciones congénitas han causado preocupación desde tiempos remotos. En la actualidad el nacimiento de un bebé con anomalías como las fisuras labio palatinas sigue generando controversia en el entorno familiar, médico y social debido a su etiología inexacta. El labio o paladar hendido es una malformación congénita de origen multifactorial, siendo la malformación más común del complejo craneofacial y el segundo defecto de nacimiento más frecuente luego del síndrome de down¹. Esta se produce por una alteración en la fusión de los tejidos que darán origen al labio superior y paladar durante el desarrollo embrionario².

La incidencia del labio o paladar hendido tiene alto rango de variabilidad según la etnia y distribución poblacional, lo cual fundamenta la importancia de la carga genética; su incidencia varía de 0,3 a 2,5 entre cada 1000 nacidos vivos, esta malformación puede ser clasificada según su manifestación clínica como; completas e incompletas, unilaterales o bilaterales, sindrómicas o no sindrómicas¹.

Cabe destacar que en muchos de los artículos utilizados en esta revisión sistemática, se refieren al labio fisurado como “labio leporino” que tiene como significado “*perteneciente o relativo a la liebre*”³. Actualmente, en conformidad con los objetivos determinados por el Comité Federal sobre Terminología Anatómica (FCAT) y la Federación Internacional de Asociaciones de Anatomistas (IFAA), quienes buscan un correcto uso del lenguaje científico, el término labio leporino debería ser modificado por labio fisurado para evitar una comparación despectiva de dicha anomalía⁴.

Los recién nacidos con labio o paladar hendido presentan alteraciones anatómicas y funcionales que pueden interferir en el habla, oído y alimentación del afectado incluyendo el compromiso estético⁵. En estas alteraciones es donde radica la importancia de conocer todo aquel factor de riesgo que pueda contribuir en la aparición de dicha malformación, por lo tanto es necesario el crear una fuente precisa y accesible que dote a la comunidad científica de información fundamentada en estudios actualizados, y así lograr una base de datos como método preventivo para resolver y diseñar nuevas estrategias dirigidas a la población.

Aunque ya exista una amplia gama de contenido confiable sobre los factores de riesgo, no se encontró una investigación actualizada que recopile de manera integral cada uno de estos factores. Por los motivos ya expuestos, esta investigación pretende determinar los factores de riesgo que influyen en la formación y desarrollo de labio o paladar hendido.

2. Metodología

2.1. Criterios de consideración de estudios para esta revisión

2.1.1. Tipo de estudio

Fueron incluidas revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios de cohortes, estudios de casos y control, ensayos clínicos controlados y casos clínicos. Fueron excluidas entrevistas, cartas, y comentarios debido a su falta de evidencia.

2.1.2. Tipo de participantes

Fueron incluidos los estudios basados en humanos sin restricciones de sexo o edad, principalmente mujeres en estado gestacional y recién nacidos que presentaron o estuvieron expuestos a uno o varios factores de riesgo del labio o paladar hendido. Se hallaron estudios donde se observaba la importancia de la carga genética y la herencia, por lo tanto se incluyen estudios genéticos de padres, madres, abuelos y familiares. Fueron excluidos estudios realizados en animales.

2.1.3. Tipo de resultados

Fueron incluidos todos aquellos estudios que mostraran diferencias significativas en la prevalencia e incidencia del labio o paladar hendido con respecto a un factor de riesgo,

igualmente fueron incluidos de manera complementaria aquellos estudios que no mostraron resultados significativos o que demostraran contenido preventivo y factores que disminuyen las posibilidades de aparición de dicha malformación.

2.2. Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

2.2.1. Búsquedas electrónicas

La búsqueda de los artículos incluidos en este estudio fueron realizados a través de distintos tesauros: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y de igual manera en el idioma inglés Medical Subject Headings (MeSH) (ver tabla 1) a través de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) y PubMed. Las búsquedas fueron realizadas en distintas fuentes de información científica como: Base de datos Medline (a través de PubMed); BVS (coordinada por BIREME), SaberULA, Biblioteca Cochrane y Cochrane plus a través de la Biblioteca virtual de salud (BVS); BVS (coordinada por BIREME); Bases de datos multidisciplinarias como: Artemisa, Elsevier a través de ScienceDirect; Springer; Directorios de revistas como: DOAJ, HINARI, IMBIOMED y Free Medical Journal; Editoriales de acceso abierto como Mediagraphic, Biomed Central, PLOS, Hindawi y Highware; Buscadores de acceso abierto como:ScientificResearch, Google Académico y Cite Seerx. Y otras bibliotecas virtuales como Scielo, Dialnet y Redalyc.

	MeSH	DeCS
<i>Descriptores</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Cleft Lip -Cleft Palate -Genetics -Smoking -Folic Acid -Pharmaceutical Preparations -Environment -Anemia 	<ul style="list-style-type: none"> -Labio Leporino -Paladar Hendido -Factores de riesgo -Fumar -Tabaquismo -Preparaciones Farmacéuticas -Ácido Fólico -Anemia

Tabla 1: Descriptores usados en la presente revisión

Para la búsqueda de información científica fueron usados distintos operadores lógicos junto con los descriptores MeSH y DeCs: (“Paladarhendido” AND “labioleporino”), (“Cleft lip” AND “Cleft palate” AND “Risk factors”), (“Cleft palate” AND “acid folic”), (“Cleft lip” AND “Genetics”), (“Cleft palate” AND “Risk factors”), (“Cleft lip” AND “Risk factors”), (“Cleft lip” AND “Cleft palate” AND “Risk factors”), (“Cleft lip” OR “Cleft palate” AND “risk factors”), (“Labioleporino” AND “Paladarhendido” AND “Factores de riesgo”), (“Labioleporino” OR “Paladarhendido” AND “Factores de riesgo”), (“Cleft lip” AND “Cleft palate” AND “Environment”), (“Cleft lip” OR “Cleft palate”

AND“Environment”), (“Cleft lip” AND “Cleft palate” AND “Smoking”), (“Cleft lip” OR “Cleft palate” AND “smoking”).

Filtro	Descripción
Año	1998 – 2016
Idioma	-Español -Inglés -Portugués
Tipo de artículo	-Meta-análisis -Revisiones sistemáticas -Estudios de casos controles -Estudios de cohorte -Ensayos clínicos controlados -Casos clínicos
Tipo de participante	-Humanos
Disponibilidad del texto	-Free full text (Texto complete gratis)

Tabla 2: Filtros usados en la presente revisión

2.2.2. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda manual en las siguientes revistas venezolanas: Acta Odontológica Venezolana, ODOUS Científica y Ciencia Odontológica. Como información complementaria fue realizada una búsqueda manual previa a la investigación para obtener información básica sobre el labio o paladar hendido en libros de odontopediatría y cirugía maxilofacial.

3. Resultados

3.1. Descripción de los estudios

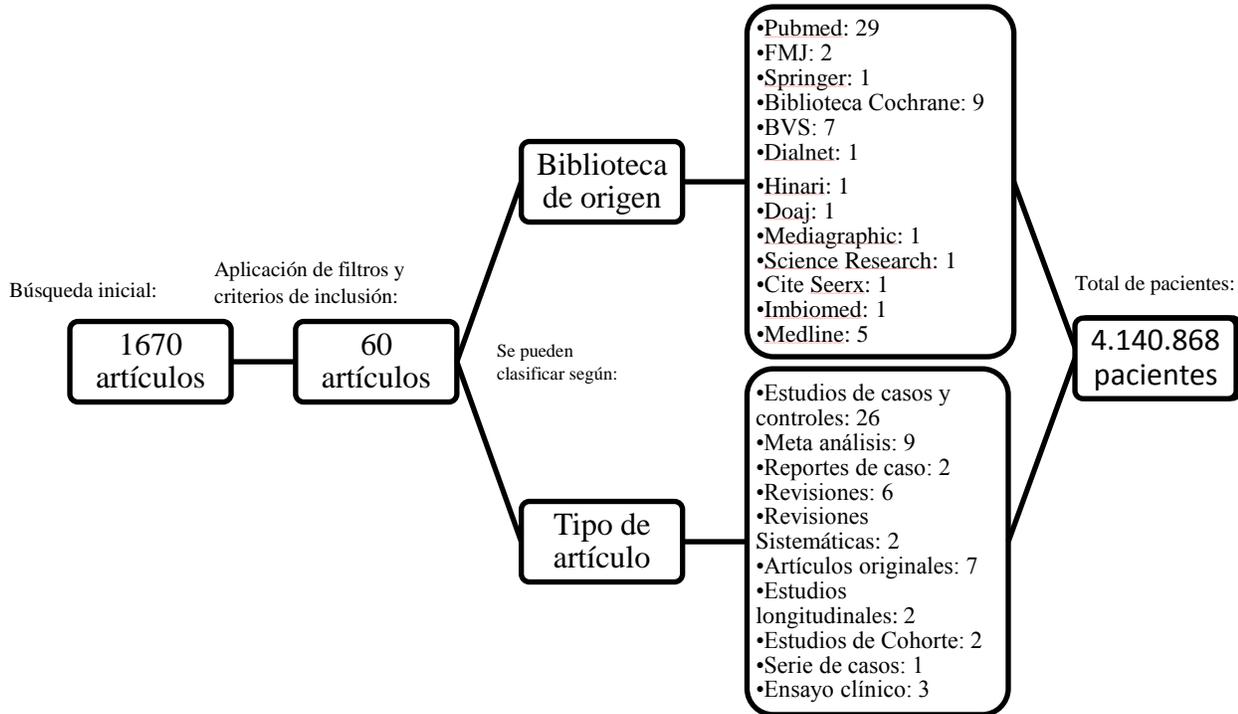


Gráfico 1: Total de artículos obtenidos inicialmente y total de artículos obtenidos luego de la aplicación de filtros y criterios de inclusión; su clasificación de acuerdo a su biblioteca de origen y tipo de artículo, y finalmente el total de pacientes presentes en los artículos de esta revisión.

3.2. Factores de riesgo del labio o paladar hendido

3.2.1. Genéticos

Basados en estudios enfocados en el análisis e investigación de las variaciones sobre los genes, cromosomas y la importancia de la herencia en la formación del labio o paladar hendido. Los factores de riesgo genéticos abarcan cualquier variación o mutación a nivel genético o cromosómico y su asociación con el desarrollo del labio o paladar hendido en recién nacidos⁶⁻¹⁷.

En un estudio de casos y controles que tenía como objetivo analizar diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), se concluyó a través de una genotipificación que existen genes asociados al labio o paladar hendido (LPH); como los son el gen ABCB1 cuyo polimorfismo de un solo nucleótido: rs1128503 fue el de mayor asociación⁶. De igual

manera se demostró que los SNP del factor de crecimiento transformante alfa (TGFA) están asociados al LPH⁷⁻¹⁰.

Otros estudios utilizando el mismo método de genotipificación, demostraron que las alteraciones en las vías de señalización de diversos factores de crecimiento implicados en el desarrollo orofacial (como FGF8, FGFR1, TGFB3, BMP7, MSX1 Y IRF6) están efectivamente relacionados al desarrollo de fisuras⁸⁻¹³. De igual manera existe evidencia de la asociación de las personas portadoras del alelo G del gen TBX1 y del alelo C1 con labio o paladar hendido¹⁰⁻¹⁴.

Las mutaciones, polimorfismos o translocaciones son variaciones que afectan distintas regiones de los cromosomas las cuales causan una predisposición más alta a la aparición de LPH, una de estas variaciones, específicamente la translocación, puede ocurrir en proteínas de unión al ADN como la SATB2^{9,15,16}, además estas translocaciones cromosómicas sumadas a trisomías pueden ser factores desencadenantes para la aparición de LPH como fue demostrado en un interesante reporte de caso de una niña de 8 años de la población brasileña¹⁷.

Los genes por su parte también pueden sufrir mutaciones como fue demostrado en 2 interesantes estudios donde se realizó una extracción de ADN a los participantes para realizarles distintas pruebas, las cuales dieron como resultado que las mutaciones de los genes C677T, A1298C y ARHGAP29 están asociadas con el LPH¹⁸⁻²⁰.

Por otro lado fueron estudiados los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen RUNX2 y de los genes NAT1 y NAT2, estos últimos dos involucrados en la desintoxicación y activación metabólica de numerosos químicos y drogas, dando como resultados que ciertos SNP de dichos genes están asociados a un incremento significativo en el riesgo de LPH^{21,22}.

Cabe destacar que no todas las mutaciones genéticas tienden a aumentar el riesgo de LPH, si bien es cierto que en su mayoría las mutaciones asociadas a dicha malformación tienen como consecuencia el aumento del riesgo de LPH, existen algunas que por el contrario, ejercen una acción protectora a la susceptibilidad de LPH como en el caso de los SNP del gen CDH1²³, BMP4²⁴, y los portadores del alelo menor A1¹⁰.

Existen secuencias genéticas y cromosómicas con mayor tendencia al riesgo de LPH, pero debido a que es una anomalía multifactorial es imposible definir el rol exacto que tiene cualquier variante genética en el desarrollo de LPH, incluso algunos estudios concluyen que ni el genoma materno, ni el paterno juegan un papel importante en su etiología; por lo cual se puede decir que aunque las alteraciones descritas anteriormente contribuyan al desarrollo de LPH no son su origen específico por lo que no se pueden denominar como factor etiológico^{25,26}. Aun así se resalta la importancia de continuar realizando estudios de las alteraciones genéticas y su asociación al LPH²⁷.

3.2.2. Ambientales

Estos factores de riesgo están basados en el estudio de todos aquellos factores teratógenos hallados en entornos específicos, normalmente son factores físicos, químicos y biológicos a los cuales se encuentran expuestos el grupo de personas que allí reside. Estos reflejarán la asociación entre las condiciones ambientales y el desarrollo de labio o paladar hendido en embarazos de individuos expuestos a estos factores^{8,28,27}.

Según una interesante investigación realizada luego del terremoto de Chile de 1985, se logró demostrar que desastres naturales como terremotos y el estrés fisiológico presente en las madres afectadas por el mismo, pueden ocasionar el aumento significativo de nacimientos con labio o paladar hendido⁸. En tal investigación fueron registradas las características de más de 22.000 nacimientos ocurridos en ese año; donde se observó un aumento significativo en la tasa de nacimientos con labio o paladar hendido: de 2,01 de cada 1000 nacidos vivos en contraste con 1,6 de cada 1000 nacidos vivos de los años anteriores al suceso⁸.

El perfil de contaminación ambiental, como la cantidad de desechos sólidos y urbanos también demostró resultados significativos en cuanto a su asociación al desarrollo de anomalías como el labio o paladar hendido²⁸. En un estudio horizontal realizado en México se observó que al aumentar dichos agentes contaminantes con el pasar de los años también hubo un aumento de nacimientos con labio o paladar hendido²⁸.

Existen factores que aún siguen en proceso investigativo para lograr determinar si cumplen un rol en el desarrollo de labio o paladar hendido; la exposición a toxinas presentes en el ambiente, hipertermia, exposiciones ocupacionales o a radiaciones iónicas son algunos de los factores, de los cuales aún no se tienen datos exactos y demuestran un gran reto el lograr determinar específicamente el papel que cumplen en el desarrollo del labio o paladar hendido²⁷.

3.2.3. Asociados al consumo de drogas, tabaco y alcohol

Estos factores reflejan la asociación entre los hijos de personas que han hecho uso o abuso de drogas, tabaco o alcohol durante el embarazo y el desarrollo de labio o paladar hendido, especialmente entre la tercera y quinta semana de gestación^{11,17}.

Estudios realizados han sido consistentes en buscar los efectos del tabaquismo materno que aumenta la posibilidad de desarrollo durante el embarazo de hendiduras orofaciales. El consumo del mismo durante el embarazo resulto tener una relación con distintas malformaciones congénitas como las hendiduras orofaciales. Se investigó la relación entre las hendiduras orofaciales y el tabaquismo pasivo materno, mediante un meta-análisis y un estudio de corte donde se concluye que el tabaquismo pasivo materno se asocia con un aumento de aproximadamente 1,5 de desarrollar un embarazo con dicha malformación,

tales estudios demuestran la importancia de abstenerse al uso de nicotina en cualquier presentación durante el embarazo para reducir el riesgo de malformaciones^{17, 29, 30}.

Se ha investigado a través de un meta análisis la relación entre el consumo de alcohol y tabaco durante el periodo de gestación y el aumento del riesgo de desarrollar un embarazo con LPH^{31, 32}. Mediante dicha investigación se obtuvo que el consumo de ambos productos no solo está asociado al LPH sino a distintas malformaciones congénitas^{31, 32}.

3.2.4. Farmacológicos

Estos factores se basan en el consumo de sustancias que por medio de sus propiedades químicas pueden usarse con fines terapéuticos, como tratamiento, atenuación o cura de diversas patologías. Se incluyen en esta revisión ya que aunque sean médicamente aprobadas, algunas de ellas tienen como efecto secundario una relación en el aumento de las probabilidades de desarrollo de labio o paladar hendido en embarazos de personas expuestas a estos fármacos^{34, 38, 43}.

Con base a una investigación realizada en la que se incluyeron a 12 niños con LPH, con edades comprendidas entre los 0 y 10 años, estos fueron sometidos a estudios de los niveles de ácido fólico de su organismo mediante técnicas químicas, a través de muestras de sangre y análisis de laboratorio. Se determinó que es de gran importancia el ácido fólico en el organismo para la síntesis de ADN y ARN, ya que la deficiencia de este provoca daños en la estructura del ADN dándose posibles mutaciones lo cual conllevaría a la aparición de diversas patologías como los son las hendiduras orofaciales en la población actual y futuras generaciones³³.

Mediante una serie de estudios especializados, se realizó una investigación con la finalidad de comprobar la asociación del LPH y la ingesta de altas dosis de ácido fólico y algunos suplementos vitamínicos, en el cual se determinó que existe una alta influencia de los mismos relacionado al desarrollo de este tipo de anomalías congénitas. Sin embargo, en la actualidad se sigue llevando a cabo una serie de investigaciones para poder asegurar en su totalidad la asociación del mismo a el LPH^{11, 44}.

Tomando en cuenta los diversos estudios realizados para determinar si la influencia del uso de benzodiazepinas durante el embarazo se encuentran asociadas con la aparición de hendiduras orofaciales; se logró evidenciar por medio de entrevistas realizadas a las madres, exámenes médicos, muestras de sangre de los pacientes y registros estadísticos que aunque muchas mujeres en estado de gestación utilizan este tipo de sustancias, no mostraron importancia en el desarrollo normal del embarazo. Cabe señalar, que un pequeño grupo de estudios refleja un aumento significativo en el riesgo de fisuras orales asociados al uso de benzodiazepinas³⁴.

En un estudio realizado en 126 neonatos que se encontraban expuestos a VIH y en otros 121 que no presentaban ninguna asociación con la mencionada patología, se determinó que

3 de los recién nacidos expuestos a VIH materno, presentaron paladar hendido, pero su origen es debido al alto consumo de antirretrovirales. Para ello, se les realizó un recuento de linfocitos a las madres durante el primer trimestre de embarazo, así mismo, se realizó un seguimiento del consumo de antirretrovirales y medicamentos naturales que ingirieron durante ese periodo de gestación. Por otro lado, se evidenció que de los 121 recién nacidos que no estaban expuestos a VIH, ninguno presentó LPH³⁵.

Con base en dos investigaciones realizadas que tenían la finalidad de evidenciar la asociación del LPH y el consumo de corticosteroides, se evidenció que el uso de los mismos no se encuentra asociado con el riesgo de padecer hendiduras orofaciales, a excepción de los corticosteroides dermatológicos en los cuales se evidenció un mayor índice de asociación al LPH. Esto se logró a través del estudio de las historias clínicas de madres que dieron a luz a niños con LPH, donde se pudo observar, que dichas mujeres durante las primeras cuatro semanas de embarazo manifestaron haber recurrido al consumo de corticosteroides^{36,37}.

De acuerdo a una investigación realizada en la que se incluyeron 109 estudios de pacientes expuestos a nitrofurantoína y su asociación con la presencia de diversas malformaciones congénitas, fueron evaluados diversos estudios encontrándose una relación significativa entre las hendiduras orofaciales y el uso de nitrofurantoína durante el primer trimestre del embarazo. Cabe señalar, que es necesario seguir realizando investigaciones para corroborar estos resultados e ir descartando aquellos estudios poco convincentes³⁸.

Estudios realizados en el que se incluyeron mujeres que tomaban multivitamínicos durante el periodo periconcepcional hasta el primer trimestre del embarazo, y cuya finalidad era determinar si el uso de cualquier suplemento vitamínico en este intervalo de tiempo se encontraba asociado o no con la presencia de hendiduras orofaciales en sus descendientes, se determinó que el uso de suplementos se asocia con un menor riesgo de padecer labio leporino con o sin paladar hendido y en menor proporción para paladar hendido solamente³⁹. Por otra parte, investigaciones dieron como resultado que la ingesta de altas dosis de ácido fólico durante el periodo de gestación no se encontró asociado en el crecimiento fetal y el riesgo de contraer LPH^{40,45,48}.

Con base a investigaciones realizadas en un grupo de mujeres que recurrieron a la ingesta de amoxicilina durante el primer trimestre de gestación, se determinó que hubo una asociación entre el consumo de este medicamento con el desarrollo de labio con o sin paladar hendido. Así mismo, se observó que hubo riesgos pero no tan elevados asociados a la ingesta de otras penicilinas o cefalosporinas⁴¹.

En torno a estudios realizados en mujeres que presentaban síntomas comunes del embarazo, tales como náuseas y vómitos durante el primer trimestre de gestación, se recopilaron datos suministrados por estas, las cuales indicaron que acudieron al uso de al menos un tipo de medicamento para contrarrestar los síntomas como por ejemplo el ondansetrón. Cabe

señalar, que el uso de estos medicamentos sobre dichas manifestaciones no tuvo asociación alguna con defectos del tubo neural o parálisis cerebral. Sin embargo, se observó la incidencia en el desarrollo de labio con o sin paladar hendido, a excepción de los antiácidos que mostraron un riesgo reducido en la aparición de dichas anomalías orofaciales⁴².

Tomando en cuenta los resultados de distintas investigaciones, se encontró que el consumo en el periodo de gestación de diversos fármacos como la malonilcarnitina, acetilcarnitina (C2), y la carnitina libre, está asociado con en el desarrollo de labio y paladar hendido. Dichos estudios mostraron enfoque en la carnitina, tomando como muestra niños recién nacidos, en la cual se determinó que dicho fármaco ejerce una fuerte influencia en el desarrollo de esta malformación. Es de hacer notar que la investigación aún sigue en proceso debido a la carencia de información de la misma⁴³.

Con base en estudios realizados en hijos de madres epilépticas, se determinó que algunos presentaron malformaciones congénitas y otros no. Así mismo, se presentaron variables en la cantidad de recién nacidos que presentaron algún tipo de malformación debido a la terapia anticonvulsionante recibida por la madre durante el embarazo. Se evidenció que una de las madres que recibía politerapia con difenihidantoina y carbamazepina tuvo un hijo con paladar hendido y que el riesgo de tener un niño con paladar hendido en el caso de las madres expuestas a ácido valproico como monoterapia durante el primer trimestre de embarazo es de 0.3%⁴⁶.

Mediante una investigación realizada a un grupo de infantes y la historia clínica de madres, se determinó que la monoterapia con topiramato como un tratamiento anticonvulsivo en el primer trimestre de embarazo, sin el uso de medicamentos antiepilépticos complementarios, se encuentra asociada con un mayor riesgo de la aparición de anomalías en el desarrollo del bebé, como el labio o paladar hendido⁴⁷.

3.2.5. Asociados a patologías

Los factores asociados a patologías son aquellos donde la etiopatogenia de la enfermedad está acompañada de la presencia de otras patologías que son contribuyentes en la aparición de LPH, en situaciones previas a la concepción, durante la concepción o durante el desarrollo fetal, por ejemplo, bajos niveles de ácido fólico, desnutrición e infecciones virales. Así mismo se observa los efectos que tienen los tratamientos de las patologías sobre la aparición de la malformación^{49,50}.

En dos interesantes investigaciones que abarcaron estudios sobre la obesidad materna como posible factor de riesgo para el LPH utilizando distintos métodos, una de ellas mediante un estudio de cohorte en el que intervino una población de 300,510 mujeres que presentaron partos consecutivos simples, y otra que se desarrolló mediante una revisión sistemática con meta análisis. Ambos estudios llegaron a resultados similares, por lo cual lograron concluir que, un aumento de peso durante el embarazo puede influir en un riesgo significativo de

LPH, esto puede deberse a variaciones en el control glucémico así como a deficiencias nutricionales y reducción de los niveles de fosfato en las madres obesas^{49,50}.

3.2.6. Socioculturales

Son todos aquellos factores que van a enfocarse en la situación socioeconómica de un grupo de personas, al igual que en sus costumbres o hábitos. Estos factores van a manifestar todas aquellas situaciones que aumentan el riesgo de tener un embarazo con malformaciones como el labio o paladar hendido. Entre ellas se discute la situación económica, la formación académica, condiciones laborales, religión, hábitos o costumbres y la convivencia en el núcleo familiar⁵¹⁻⁶⁰.

Un interesante estudio observó que los profesionales estilistas o peluqueros en su ámbito laboral están expuestos a situaciones de tensión y a agentes químicos que predisponen a los mismos a estar en riesgo de sufrir circunstancias negativas que afecten su integridad física, esta investigación se basó en 28 publicaciones como evidencia y concluyeron que las malformaciones orales desarrolladas durante el embarazo en los estilistas y peluqueros no son excluyentes pero su evidencia es baja⁵¹.

Según un estudio donde se evaluaron los hábitos en la aplicación del baño de la madre en relación a la posible influencia que ejerce sobre el riesgo de defectos de nacimientos en sus hijos, a través de la apreciación y medición de la frecuencia y tiempo de baño, se obtuvo que las duchas más largas pueden aumentar modestamente el riesgo de labio hendido con o sin paladar hendido, comprobándose que sustancias tóxicas que se encuentran inmersas en el agua, como subproductos de la desinfección del agua, y exposiciones a la hipertermia están asociadas a un riesgo mayor al LPH⁵².

Con base en la evidencia se ha comprobado que la ingesta de nutrientes en la madre puede jugar un papel importante en el desarrollo de malformaciones como el LPH, se llegó a esta conclusión por medio de un estudio sobre la posible relación que representa la ingesta de vitaminas en la madre, comparado su consumo en medidas bajas y altas, donde se evidenció una disminución en el padecimiento de LPH en respuesta a una baja ingesta de licopeno. A su vez las mujeres que no tomaban suplementos en la ingesta dietética, están asociadas a tener un doble riesgo de presentar LPH⁵³.

En un estudio muy interesante sobre el impacto familiar del tratamiento e intervención del LPH se demostró la importancia que tiene la participación de los padres en el conocimiento del labio y paladar hendido como malformación genética que pueden desarrollar y presentar sus hijos. En este estudio las familias describieron la intervención de sus hijos como una experiencia positiva para ellos y sus familias. Obteniendo beneficios que incluyen una mayor apreciación a la experiencia vivida en el tratamiento del labio y paladar hendido por los miembros de la familia que no se encuentran afectados⁵⁴.

Los estudios han demostrado que el LPH está asociado a una mayor prevalencia de aparición en ciertas ocupaciones laborales maternas como los trabajadores de limpieza, técnicos de laboratorio, médicos, enfermeras, peluqueras, productos de su exposición a disolventes orgánicos y exposiciones a radiación. En el presente análisis se trabajó con un total de 45 defectos de nacimientos en 24 grupos ocupacionales y se estudiaron algunos subgrupos por separado. Dando como resultado que las madres conserjes y con ocupaciones domésticas están asociadas a un mayor riesgo de LPH⁵⁵.

La obesidad y la diabetes son trastornos asociados a malos hábitos alimenticios que al estar presentes en el embarazo pueden ser un factores de riesgo, debido a los constantes problemas en los niveles de insulina que se van desarrollando, por lo tanto se puede asociar con el avance de defectos congénitos debido a anomalías cromosómicas y condiciones de alteración de un solo gen⁵⁶.

Según investigaciones epidemiológicas se ha estudiado la prevalencia de las hendiduras orofaciales en diferentes grupos y áreas geográficas. Los orientales tienen mayor prevalencia en las hendiduras orofaciales a diferencia de los africanos que tienen una baja prevalencia al igual que la población de Israel. Estas diferencias pueden ser atribuidas a la atención prenatal en las poblaciones, y a los cambios de comportamiento social relacionados con la salud⁵⁷.

Por otro lado se realizaron estudios en varios hospitales maternos, donde abordaron a un grupo de recién nacidos en un período de tiempo estimado de 12 años. Se identificaron varios neonatos los cuales presentaron algún tipo de malformación congénita y dentro de estos se hallaron varios pacientes con labio leporino o paladar sin hendidura; cada uno de ellos manifestó la malformación en diferentes tipos (labio hendido unilateral completo o incompleto, bilateral o medial, solo paladar hendido o labio y paladar hendido completo). Se evidenció que en uno de los principales factores de riesgo que conlleva a la presencia de esta anomalía, se debe en parte a la falta de cultura en los progenitores, así como también la avanzada edad reproductiva de la mujer⁵⁸.

Con base en diferentes investigaciones, se determinó que las familias de más bajo nivel socioeconómico son las más vulnerables a padecer de LPH esto incluye el área de trabajo de los padres así como su preparación académica, mientras que en los grupos familiares que poseen un mejor índice de bienestar hay una menor incidencia. Así mismo se encontró que la anomalía orofacial más frecuente es la de hendidura de labio y paladar izquierdo, siendo más frecuente en el sexo masculino^{5,59,60}.

4. Conclusiones

En esta revisión sistemática se concluyó que:

- a. Alteraciones genéticas y cromosómicas como translocaciones, mutaciones, polimorfismos y otras anomalías hereditarias en padres y madres, están asociadas a un mayor riesgo de un embarazo con labio o paladar hendido.
- b. Factores ambientales como los desastres naturales y la contaminación debido a desechos sólidos y urbanos, junto a la exposición a toxinas presentes en el ambiente, están asociadas a un aumento del riesgo de un embarazo con labio o paladar hendido.
- c. El consumo de tabaco y alcohol en los primeros trimestres del embarazo aumentan significativamente el riesgo de un embarazo con labio o paladar hendido.
- d. El uso de medicamentos como antibióticos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, antirretrovirales, corticosteroides, antieméticos y suplementos con melonincarnitina o acetilcarnitina durante el embarazo, aumentan significativamente el desarrollo de labio o paladar hendido.
- e. Bajos niveles de ácido fólico, hipovitaminosis, infecciones virales y bacterianas, obesidad materna y alteraciones en el índice glucémico están asociados al aumento del riesgo de un embarazo con labio o paladar hendido.
- f. El bajo nivel socioeconómico incluyendo déficit en la alimentación, vivienda y educación; factores ocupacionales como ser trabajador de limpieza, técnico de laboratorio, estilista, médico o enfermera y otros hábitos diarios como la frecuencia de baños maternos están asociados al riesgo de tener un embarazo con labio o paladar hendido

Con base en los resultados se recomienda:

- g. La mayoría de los artículos genéticos encontrados se basaron únicamente en estudiar a la madre, de modo que se recomienda incluir al padre en futuras investigaciones.
- h. En la realización de este estudio se encontró que algunas alteraciones genéticas posiblemente tengan funciones protectoras ante el riesgo del labio o paladar hendido, por lo que sería conveniente seguir investigando sobre el tema
- i. Con motivo de prevención se sugiere realizar charlas a la población en general sobre los distintos factores de riesgo involucrados en el desarrollo del labio o paladar hendido.
- j. A pesar de la gran cantidad de estudios realizados sobre los factores de riesgo involucrados en esta anomalía, aún no se ha concluido su etiología, por consiguiente se sugiere continuar con las investigaciones.

Referencias

1. Parada C, Bayona F. Palatogénesis y hendiduras palatinas: Implicación de TGF β 3 BMPs. *Acta Biológica Colombiana* [Revista en línea] 2004 [Acceso 2016, Enero 23]; 9(2). Disponible en: http://www.virtual.unal.edu.co/revistas/actabiol/PDF's/V9N2/Palatog_nesis.pdf
2. Bedón M, Villota L. Labio y Paladar Hendido: Tendencias actuales en el manejo exitoso. *Red de revistas científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*. [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Enero 23]; 12(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273824148010>
3. *Diccionario de la Lengua Española*. 22nd ed. Madrid: Espasa Calpe S.A; Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=N9UBoNb>
4. Cantín M, Suazo I. Labio Leporino en la terminología Biomédica. *RevMéd Chile*. 139(2): 274-275[Carta al editor]. Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000200019
5. Escoffié M, Medina C, Pontigo A, Acuña G, Casanova J, Colome G. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. [Revista en línea] 2010 [Acceso 2016, Enero 23]; 10(3). Disponible en:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292010000300005
6. Omoumi A, Wang Z, Yeow V, Wu-Chou Y, K-Chen P, Ruczinski I, et al. Fetal polymorphisms at the ABCB1-transporter gene locus are associated with susceptibility to non-syndromic oral cleft malformations. *European Journal of Human Genetics* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Enero 28]; 21(12). Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v21/n12/abs/ejhg201325a.html>
7. Feng C, Zhang E, Duan W, Xu Z, Zhang Y, Lu L. Association between polymorphism of TGFA Taq I and cleft Lip and/or palate: a meta-analysis. *BMC oral health*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Enero 28]; 14(1). Disponible en: <http://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6831-14-88>

8. Rivera C, Arenas MJ. Bases ambientales y genéticas de las fisuras orofaciales: Revisión. *Journal of Oral Research* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Enero]; 2(1). Disponible en: <http://joralres.com/index.php/JOR/article/view/26>
9. Abreu L, Castro J, Shigeru G, Passos M. Genetics and Management of the Patient with Orofacial Cleft. *Plastic Surgery International*. [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Febrero 28]; 2012(2012). Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/psi/2012/782821/abs/>
10. Xiao-Cheng Lu, Wan Yu, Yi Tao, Peng-Lai Zhao, Kai Li, Lin-jun Tang, et al. Contribution of Transforming Growth Factor α Polymorphisms to Nonsyndromic Orofacial Clefts: A HuGE Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Febrero 28]; 179(3). Disponible en: https://scholar.google.com/scholar?q=Contribution+of+Transforming+Growth+Factor+%CE%B1+Polymorphism+to+Nonsyndromic+Orofacial+Clefts%3A+A+HuGE+Review+and+Meta-Analysis&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
11. Wu T, Yee K, Hetmanski J, Ruczinski I, Daniele M, Ingersoll R, et al. Evidence of gene–environment interaction for the IRF6 gene and maternal multivitamin supplementation in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. *Human genetics*. [Revista en línea] 2010 [Acceso 2016, Febrero 28]; 128(4). Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00439-010-0863-y>
12. Butali A, Mossey P, Adeyemo W, Jezewski P, Onwuamah K, Ogunlewe, M. et al. Genetic studies in the Nigerian population implicate an MSX1 mutation in complex oral facial clefting disorders. *The Cleft Palate – Craniofacial Journal*. [Revista en línea] 2011 [Acceso 2016, Febrero 28]; 48(6). Disponible en: <http://www.cpcjournal.org/doi/abs/10.1597/10-133>
13. Saleem S, Rajendran R, Moinak B, Anna J, Pramod BJ. Evidence for transforming growth factor – beta 3 gene polymorphism in non-syndromic cleft lip and palate patients from Indian sub-continent. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Febrero 28]; 17(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448322/>

14. Paranaíba LMP, de Aquino SN, Bufalino A, Martelli-Júnior H, Graner E, Brito LA, Passos-Bueno MRS, Coletta RD, Swerts MSO. Contribution of polymorphisms in genes associated with craniofacial development to the risk of nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Febrero 28]; 18(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3668866/>
15. Marazita M, Murray J, Lidral A, Arcos-Burgos M, Cooper M, Goldstein T, et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35. *The American Journal of Human Genetics*. [Revista en línea] 2004 [Acceso 2016, Febrero 28]; 75(2). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707624008>
16. Ludwig K, Mangold E, Herms S, Nowak S, Reutter H, Paul A, et al. Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nature genetics*. [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Febrero 28]; 44(9). Disponible en: <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n9/abs/ng.2360.html>
17. Ferreira R, Rodriguez A, Forte J, Duarte S, Velloso C. A rare interstitial duplication of 8q22.1–8q24.3 associated with syndromic bilateral cleft lip/palate. *Hindawi Publishing Corporation*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 01]; 2014(2014). Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/crid/2014/730375/>
18. Abdollahi-Fakhim S, Asghari M, Varghaei P, Alizadeh M, Sakhinia M, Sakhinia E. Common mutations of the methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene in non-syndromic cleft lips and palate children in north-west of Iran. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. [Revista en línea] 2015 [Acceso 2016, Marzo 01]; 27(01). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344969/>
19. Chandrasekharan D, Ramanathan A. Identification of a novel heterozygous truncation mutation in exon 1 of ARHGAP29 in an Indian subject with nonsyndromic cleft lip with cleft palate. *European Journal of Dentistry*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 01]; 8(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4253111/>

20. Ledezma V, Lizardo R, Dávalos R, Peralta V, Salazar M, Durán J. et al. Variante C677T del gen metilenotetrahidrofoloreductasa en niños mexicanos con labio/paladar hendido no sindrómico. *RevMedInstMex Seguro Soc.* [Revista en línea] 2009 [Acceso 2016, Marzo 01]; 47(5). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2009/im095n.pdf>
21. Wu T, Fallin D, Shi M, Ruczinski I, Liang K, Hetmanski J, et al. Evidence of gene-environment interaction for the RUNX2 gene and environmental tobacco smoke in controlling the risk of cleft lip with/without cleft palate. *BirthDefects Res A Clin Mol Teratol.* [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Marzo 01] 94(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608124/>
22. Song T, Wu D, Wang Y, Li H, Ying N, Zhao Z. Association of NAT1 and NAT2 genes with nonsyndromic cleft lip and palate. *Molecular MedicineReports* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Marzo 01]; 8. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/8/1/211>
23. Hozyasz K, Mostowska A, Woźcicki P, Lasota A, Offert B, Balcerk A, et al. Nucleotide variants of the cancer predisposing gene CDH1 and the risk of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *FamilialCancer.* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 01]; 13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164844/>
24. Kempura I, Ambrozaitytė L, Stavušis J, Akota I, Barkane B, Krumina A, et al. Association of BMP4 polymorphisms with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate in Latvian and Lithuanian populations. *Stomatologija, Baltic Dental and MaxillofacialJournL.* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 01];16. Disponible en: <http://sbdmj.lsmuni.lt/143/143-03.pdf>
25. Shi M, Murray J, Marazita M, Munger R, Ruczinski I, Hetmanski J. et al. Genome wide study of maternal and parent-of-origin effects on the etiology of orofacial clefts. *Am J MedGenet A.* [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Marzo 01]; (4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419666>

26. Leslie E, Murray J. Evaluating rare coding variants as contributing causes to nonsyndromic cleft lip and palate. *ClinGenet.* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Marzo 01]; 84(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978696>
27. Dixon M, Marazita M, Beaty T, Murray J. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *NatRev Genet.* [Revista en línea] 2011 [Acceso 2016, Marzo 01]; 12 (3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086810/>
28. Gonzales C, Medina C, Pontigo A, Casanova J, Escoffié M, Corona M, et al. Estudio ecológico en Mexico (2003-2009) sobre labio y/o paladar hendido y factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación asociados. *AnPediatr (Barc).* [Revista en línea] 2011 [Acceso 2016, Marzo 01]; 74(6).Disponible en: http://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icsa/LI_EnferAlter/Paty_Pont/66LABIOPALADAR HENDIDO.pdf
29. Romitti P, Sun L, Honein M, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen S, et al. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts. *American Journal of Epidemiology.* [Revista en línea] 2007 [Acceso 2016, Mar 05]; 166 (7). Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/166/7/775.full.pdf+html>
30. Gunnerbeck A, Edstedt A, Wisktröm A, Granath F, Wickström R, Cnattingius S. Maternal Snuff Use and Smoking and the Risk of Oral Cleft Malformations - A Population-Based Cohort Study. *Op. Access Freely.* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Mar 05]; 9 (1). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084715>
31. Sabbagh, H. Hassan J, Innes, N. Elkodary H. Little J, Mossey P. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PloSone.* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 05]; 10 (3). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116963>
32. Little J, Cardy A, Munger R. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization.*[Revista en línea] 2004 [Acceso 2016, Marzo 04]; 82(3).Disponible en:<http://www.who.int/bulletin/volumes/82/3/213-218Arabic.pdf>

33. Brooklyin S, Jana R, Aravinthan S, Adhisivan B, Parkash C. Assessment of folic acid and DNA damage in cleft lip and cleft palate. *ClinPract*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2015, Mayo 29]; 4 (1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019919/pdf/cp-2014-1-608.pdf>
34. Dolovich L, Addis A, Vaillancourt R, Power B, Koren G, Einarson T. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. [Revista en línea] 1998 [Acceso 2015, Mayo 06]; 317 (7162). Disponible en: <http://www.bmj.com/content/317/7162/839.full.pdf+html>
35. James A, Oluwatosin B, Njideka G, Babafemi O, George O, Olufemi D, et al. Cleft palate in HIV-exposed newborns of mothers on highly active antiretroviral therapy. *OralSurg*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2015, Mayo 29]; 7(S1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313880/pdf/nihms-599336.pdf>
36. Skuladottir H, Wilcox A, Ma C, Lammer E, Rasmussen S, Werler M, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. [Revista en línea] 2014 [Acceso 2015, Mayo 06]; 100(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4283705/?tool=pubmed>
37. Hviid A, Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. [Revista en línea] 2011 [Acceso 2015, Mayo 29]; 183 (7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080529/pdf/1830796.pdf>
38. Golberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to Nitrofurantoin During Early pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. [Revista en línea] 2015 [Acceso 2015, Mayo 29]; 37(2). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1701216315303376>
39. Johnson C, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging?. *Int J Epidemiol*. [Revista en línea] 2008 [Acceso 2015, Mayo 06]; 37 (5). Disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/content/37/5/1041.full.pdf+html>
40. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic acid supplementation use and the MTHFR C677T polymorphism in orofacial clefts

etiology: An individual participant data pooled-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2015, Mayo 29]; 97(8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745533/>

41. Lin K, Mitchell A, Yau W, Louik C, Diaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* [Revista en línea] 2012 [Acceso 2015, Mayo 06]; 23(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729019/?tool=pubmed>

42. Anderka M, Mitchell A, Louik C, Werler M, Diaz S, Rasmussen S, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* [Revista en línea] 2012 [Acceso 2015, Mayo 06]; 94(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299087/?tool=pubmed>

43. Hozyasz K, Oltarzewski M, Dudkiewicz Z. Malonylcarnitine in newborns with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Int J Oral Sci.* [Revista en línea] 2010 [Acceso 2015, Julio 18]; 2(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475602/>

44. Wehby G, Murray J. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis.* [Revista en línea] 2010 [Acceso 2015, Julio 18]; 16(1). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1601-0825.2009.01587.x/full>

45. Wehby G, Félix T, Goco N, Richieri A, Chakraborty H, Souza J, et al. High Dosage Folic Acid Supplementation, Oral Cleft Recurrence and Fetal Growth. *Int J Environ Res Public Health.* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2015, Marzo 24]; 10(2). Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/10/2/590/html>

46. Arteaga J, Luna L, Mutchinick O. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. *Salud Pública Mex.* [Revista en línea] 2010 [Acceso 2015, Mayo 18]; 54(6). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0036-36342012000600006&lng=en&nrm=iso&tlng=es

47. Margulis A, Mitchell A, Gilboa S, Werler M, Mittleman M, Glynn R, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol.* [Revista en línea]

2012 [Acceso 2015, Julio 18]; 207(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484193/pdf/nihms394637.pdf>

48. Nova C, Wehby G, Queirós F, Chakraborty H, Félix T, Goco N, et al. Periconceptional use of folic acid and risk of miscarriage – Findings of Oral Cleft Prevention Program in Brazil. *J PerinatMed.* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2015, Junio 30]; 41(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784004/pdf/nihms509857.pdf>

49. Villamor E, Sparén P, Cnattingius S. Risk of oral clefts in relation to prepregnancy weight change and interpregnancy interval. *American journal of epidemiology.* [Revista en línea] 2008 [Acceso 2016, Abril 02]; 11(167). Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/167/11/1305.full.pdf+html>

50. Izedonmwun O. M, Cunningham C, Macfarlane T. What is the Risk of Having Offspring with Cleft Lip/Palate in Pre-Maternal Obese/Overweight Women When Compared to Pre-Maternal Normal Weight Women? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of oral & maxillofacial research.*[Revista en línea] 2015 [Acceso 2016, Marzo 11]; 1(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414232/pdf/jomr-06-e1.pdf>

51. Peters C, Harling M, Dulong M, Schablon A, Costa J, Nienhaus A. REVIEW Open Access Fertility disorders and pregnancy complications in hairdressers - a systematic review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*[Revista en línea] 2010 [Acceso 2016, Marzo, 08];5(24). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933705/pdf/1745-6673-5-24.pdf>

52. Agopian A, Waller K, Lupo P, Canfield M, Mitchell L. A case-control study of maternal bathing habits and risk for birth defects in offspring. *Environmental Health.* [Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Marzo 04];12. Disponible en: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-88>

53. Wallenstein M, Shaw G, Yang W, Carmichael S. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatric Research.*[Revista en línea] 2013 [Acceso 2016, Marzo 04];74(4). Disponible en: <http://www.nature.com/pr/journal/v74/n4/pdf/pr2013115a.pdf>

54. Donoghue L, Sahhar M, Savarirayan R, Raj S, Kilpatrick N, Forrest L. The impact of participation in genetic research for families with cleft lip with and without cleft palate: a qualitative study. *J CommunityGenet.* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 11]; 5(3). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059849/pdf/12687_2014_Article_183.pdf
55. Shao L, Michele L, Bonnie Ch, Munsie j, Olshan A, Druschel Ch. Maternal occupation and the risk of major birth defects: A follow-up analysis from the National Birth Defects Prevention Study [Revista en línea] 2013; [acceso 2016, marzo 11]; 216(3) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3824611/pdf/nihms476788.pdf>
56. Parker S, Martha M, Werler G, Shaw M, Anderka M, Masha M. Dietary glyceimic index and the risk of birth defects. *American Journal of epidemiology* [Revista en línea] 2012 [Acceso 2016, Marzo 04]; 176 (12) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23171874>
57. Shapira Y, Blum I, Haklai Z, Shpack N, Amitai Y. Prevalence of non-syndromic orofacial clefts among jews and arabs, by type, site, gender and geography: A multi center study in Israel. *IMAJ* [Revista en línea] 2014 [Acceso 2016, Marzo 04]; 16(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630204>
58. Miranda E, Fontana R, Fontana T, Da Silva W, Pinheiro Q, Garcias G, et al. Antropometria e fatores de risco em recém-nascidos com fendas faciais. *Rev. Bras.* [Revista en línea] 2004 [Acceso 2016, Enero 19]; 7(4). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000400005
59. Acuña G, Medina C, Maupomé G, Escoffie M, Hernández J, Márquez M, et al. Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: A matched case-control study in a less developed country. *Biomédica.* [Revista en línea] 2011 [Acceso 2016, Enero 19]; 31(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v31n3/v31n3a10.pdf>
60. Yang J, Carmichael L, Canfield M, Song J, Shaw M, the National Birth DefectsPrevention Stud. Socioeconomic Status in Relation to Selected Birth Defects in a

LargeMulticentered US Case-Control Study. American Journal of Epidemiology. [Revista en línea] 2007 [Acceso 2016, Marzo 04];167(2). Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/167/2/145.full.pdf+html>