

Fisura Labio Palatina. Revisión de la Literatura

Cleft Lip and Palate. Literature Review

Ruth Prieto Gómez^{1,2,3}; Andrés Carreño^{3,4}; Ammy Contreras³; Marco Garay³;
Ignacio Labarca^{3,5}; Rodemil Medina^{3,6}; Nicolás E. Ottone^{7,8} & Mariana Deppe^{3,9}

PRIETO, G. R.; CARREÑO, A.; CONTRERAS, A.; GARAY, M.; LABARCA, I.; MEDINA, R.; OTTONE, N. E. & DEPPE, M. Fisura labio palatina. Revisión de la literatura. *Int. J. Morphol.*, 40(6):1460-1465, 2022.

RESUMEN: La formación del paladar ocurre entre la quinta y undécima semana de vida intrauterina producto de la unión del paladar primario y secundario. Por otra parte, la formación del labio superior ocurre entre la quinta y sexta semana del desarrollo, y se configura en su parte media por la fusión de los procesos nasales mediales y lateralmente, a expensas de los procesos maxilares. La prevalencia de las fisuras labiales y/o fisura palatina varía según las distintas etnias, con cifras entre 0,7 hasta 1,1 casos por 1000 nacidos vivos. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre aspectos epidemiológicos, mecanismos genéticos moleculares y ambientales que influyen en la ocurrencia de la fisura labial, fisura palatina y fisura labio palatina. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SPRINGER, SCIENCEDIRECT utilizando los términos en inglés "cleft lip and palate", "cleft lip", "cleft palate" y "embriology". Entre los criterios de inclusión se consideraron estudios realizados en humanos y animales, publicados entre los años 2015 y 2021. La búsqueda arrojó un total de 407 trabajos, de los cuales tras un filtro por título y resumen quedaron un total de 38 artículos, en los cuales se realizó un análisis de texto completo para finalmente seleccionar 26 artículos que abarcan temas genéticos-moleculares, ambientales, epidemiológicos y sindrómicos. Además se incorporaron por búsqueda manual, 6 documentos asociados a libros de texto, y artículos científicos, sin considerar el criterio inclusión de tiempo. Dentro de esta revisión se describe la fuerte asociación entre las fisuras orales y las mutaciones de genes *Msx1*, *sonic hedgehog*, proteínas morfogenéticas óseas y factor de crecimiento fibroblástico durante la migración de las células de la cresta neural y la modelación y formación del paladar. La ausencia de ácido fólico durante el desarrollo del paladar y la presencia de hipoxia por exposición a humo, son los factores ambientales observados con mayor frecuencia en malformaciones orofaciales.

PALABRAS CLAVE: Labio hendido; Labio leporino; Paladar hendido; Embriología.

INTRODUCCIÓN

Entre la cuarta y octava semana del desarrollo ocurre la formación de la cara, debido al desarrollo de cinco primordios faciales; la prominencia frontonasal, que es impar, y los procesos maxilares y mandibulares, ambos pares y pertenecientes al primer par de arcos faríngeos (Schoenwolf *et al.*, 2015), los cuales se constituyen en gran parte de mesénquima derivado de la cresta neural (Carlson, 2019; Sadler, 2019). De la prominencia frontonasal se formarán

las placodas nasales, siendo inicialmente convexas, para luego en su porción central formar una leve depresión denominada fóvea nasal. Durante la quinta semana, estas fóveas se profundizan formando una elevación en forma de herradura en su margen, originándose los procesos nasales mediales y procesos nasolaterales, a derecha e izquierda respectivamente (Arteaga Martínez & García Peláez, 2013; Moore *et al.*, 2016).

¹ Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

² Carrera de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

³ Magíster en ciencias mención Morfología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

⁴ Subdepartamento de Anatomía, Departamento de Ciencias Preclínicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

⁵ Departamento de morfología, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁶ Escuela de Medicina Veterinaria, Unidad de anatomía animal, Facultad de Recursos Naturales y Medicina Veterinaria, Universidad Santo Tomás, Chile.

⁷ Laboratorio de Plastinación y Técnicas Anatómicas, Centro de Investigación en Ciencias Odontológicas (CICO), Departamento Odontología Integral Adultos, Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁸ Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMYQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁹ Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

En la formación de la cara, la fusión de los procesos faciales implica la apoptosis y transformación epiteliomesenquimática, donde el epitelio involucre y se consolida la fusión del mesénquima (Meruane *et al.*, 2012). Por otra parte, participan centros de condensación mesenquimales condrogénicos, siendo la zona ectodérmica frontonasal (FEZ) importante en la región anterior, por generar gran cantidad de morfógeno Sonic hedgehog (SHH) y factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF-8), que en conjunto a otras proteínas morfogénicas óseas sintetizadas por la FEZ, cumplen un rol importante en la formación de la cara (Kaucka *et al.*, 2018). Otros centros de modelación facial se ubican a nivel del prosencéfalo y el epitelio olfatorio, dado que estas estructuras embrionarias también se caracterizan por secretar SHH, participando de forma indirecta en la condrogénesis temprana, al crear las condiciones ideales para el desarrollo del ectomesénquima de la cara (Kaucka *et al.*, 2018).

La formación del paladar es un proceso complejo que ocurre entre la quinta y undécima semana pos fecundación. Esta formación es el resultado de la unión del paladar primario y el secundario, que derivan de los procesos nasales mediales y procesos maxilares respectivamente. El mecanismo por el cual ocurre la fusión de estas estructuras se debe a una serie de movimientos, modificaciones estructurales y crecimiento regional, los que terminan en la fusión de los procesos nasales mediales alrededor de la séptima semana de desarrollo embrionario, formando el segmento intermaxilar el cual tendrá un componente labial, dentoalveolar y palatino (Gómez de Ferraris & Campos Muñoz, 2019). Por otra parte, la formación del labio superior ocurre entre la quinta y sexta semana del desarrollo, y se configura en su parte media por la fusión de los procesos nasales mediales y lateralmente, a expensas de los procesos maxilares (Gómez, 2003).

Cuando el desarrollo y fusión de los procesos faciales y nasales es defectuoso genera diferentes grados de malformación, las cuales pueden deberse a causas de tipo genético, ambiental y molecular (Auslander *et al.*, 2020; Oboli *et al.*, 2020). Al respecto, la International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (ICD) en su décima versión actualizada para el año 2021, categorizó la fisura labiopalatina y fisura palatina dentro del capítulo de las malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas con los códigos Q35 al Q37, en el cual se agrupan como fisura palatina o fisurado (Q35), labio fisurado (Q36) y fisura palatina con labio fisurado (Q37), World Health Organization (2019), graficado en la Figura 1. De forma similar la Guía Clínica de Fisura labio palatina del Minsal 2015, clasifica en fisura labial, fisura palatina y fisura labiopalatina estas malformaciones para el manejo clínico.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre aspectos epidemiológicos, mecanismos genéticos moleculares y ambientales que influyen en la ocurrencia de la fisura labial, fisura palatina y fisura labiopalatina.

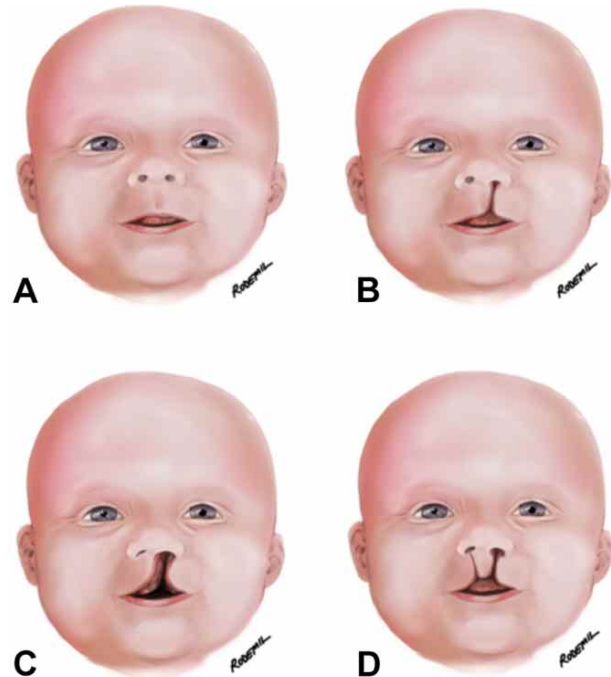


Fig. 1. Recién nacidos sin y con malformación de labio fisurado, paladar fisurado unilateral y bilateral. a: normal, b: labio fisurado (Q36), c: fisura palatina con labio fisurado unilateral (Q37), d: fisura palatina con labio fisurado bilateral (Q37). Adaptación de International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (World Health Organization, 2019).

MATERIAL Y MÉTODO

La búsqueda bibliográfica en línea se llevó a cabo en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SPRINGER, SCIENCEDIRECT, utilizando los términos en inglés "cleft lip and palate", "cleft lip", "cleft palate" y "embriology". También se realizó una búsqueda manual, en la cual se incluyeron artículos de revistas no indexadas, libros de texto y atlas. La última búsqueda se llevó a cabo en Noviembre del 2020.

Para la selección de los artículos y otros recursos bibliográficos se utilizaron los criterios de inclusión de artículos científicos de revisión y experimentación en humanos y animales, considerando aspectos de clasificación, morfología, genéticos/moleculares, epidemiológicos y de diagnóstico, respecto a la fisura labiopalatina publicados entre los años 2015 y 2021.

Una vez cumplidos los criterios de inclusión, los artículos fueron seleccionados mediante análisis del título y resumen de los mismos; aquellos artículos duplicados y que no cumplieron con los criterios establecidos fueron eliminados. Una vez completada la selección, se examinaron los textos completos, en los cuales se aplicaron nuevamente los criterios de inclusión quedando sólo aquellos que fueron relevantes al objetivo de esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda arrojó un total de 407 publicaciones, de las cuales tras un filtro por título y resúmenes quedaron en 369 artículos excluidos, a partir de los criterios de inclusión definidos previamente. De este filtro quedaron un total de 38 artículos, en los cuales se realizó un análisis de texto completo. Finalmente fueron seleccionados 26 documentos entre artículos y libros, que incluían estudios realizados en experimentación humana, animal e *in vitro*, de acuerdo a aspectos epidemiológicos, genéticos moleculares, ambientales y asociación con otras patologías y síndromes. Además se incorporaron por búsqueda manual, 6 documentos asociados a libros de texto, y artículos científicos, sin considerar el criterio inclusión de tiempo (Fig. 2).

Epidemiología

Dentro de las malformaciones congénitas, las fisuras orofaciales se presentan en uno de cada 700 recién nacidos vivos en promedio. En Latinoamérica y Asia, es más común el labio fisurado con o sin compromiso de paladar, mientras que en Canadá y el norte de Europa se presenta en mayor frecuencia la fisura palatina (Ministerio de Salud, 2015).

La incidencia en Chile reportada por el Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) entre el año 2001 al 2010 fue de 0,7 por 1000 recién nacidos vivos para la fisura palatina y 1,4 por 1000

recién nacidos vivos para el labio fisurado, MINSAL. Otros estudios nacionales reportan que la fisura labiopalatina se presenta en un 56,8 % en el sexo masculino, siendo esta la forma más prevalente de fisura orofacial con un 47 %, seguido de la fisura labio palatina en un 35 %. En cuanto al labio fisurado este se observó con mayor frecuencia en el lado izquierdo, con un 64 % (Cordero Carrasco *et al.*, 2015). Por su parte, Prabakaran *et al.* (2019) reportaron que el lado más prevalente es el izquierdo para labio fisurado y fisura palatina en un estudio con población de la India. Impellizzeri *et al.* (2019) en un estudio retrospectivo observaron que las fisuras orofaciales según etnias se presentaron con la siguiente distribución: sudeste asiático 29 %, Balcanes 25 %, África norte-centro 25 %, Este 9 %, Europa occidental 7 % y Sudamérica 5 %. Reportándose una prevalencia total entre 0,9-1,1 por cada 1000 nacidos vivos.

Genético molecular

La palatogenesis es un evento complejo en el que participan un gran número de mecanismos moleculares mediados por factores de transcripción. La mutación de un gen específico influye en la expresión del factor transcripcional y posteriormente en la proteína sintetizada, conduciendo al desarrollo de malformaciones orofaciales. Con el desarrollo de nuevas técnicas genéticas se ha identificado que los genes TGFB2, HOXA2, GLI2 y GLI3 están relacionados en la migración de las células de la cresta neural de las cuales se formarán los procesos palatinos. Una mutación en estos genes ha demostrado que influye en la formación de labio fisurado y fisura palatina en ratones (Oboli *et al.*, 2020). Por su parte, el TGFβ-3 se puede evidenciar en los procesos palatinos desde los inicios en el epitelio, y se mantiene presente hasta la desaparición del mismo (Cui & Shuler, 2000; Montenegro & Rojas, 2005). De esta manera se puede considerar que la presencia del TGFβ-3 es fundamental para que se produzca la confluencia del paladar secundario, con la fusión palatina y la transformación epitelio-mesénquima (Montenegro & Rojas, 2005). Según Montenegro & Rojas (2005), en los ratones knockout para

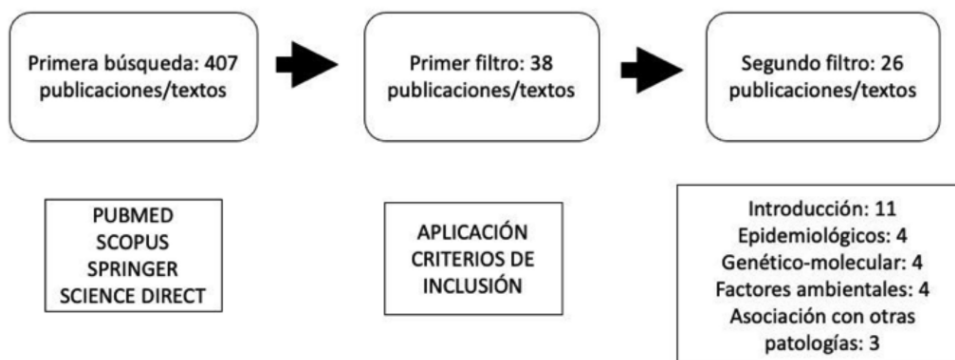


Fig. 2. Diagrama de flujo con los resultados de la estrategia de búsqueda aplicada para el hallazgo de artículos científicos asociados, con un resultado final de 26 publicaciones/textos localizados. Además, se incorporaron por búsqueda manual, 6 documentos asociados a libros de texto, y artículos científicos, sin considerar el criterio inclusión de tiempo.

TGFβ-3, presentan fisura del paladar secundario sin manifestación del labio leporino, concluyendo que la aparición de fisura labio-palatina combinada en humanos, es debido a una serie más compleja de eventos y no sólo a un gen (tal como el TGFβ-3 o el Shh).

Una falla en el cierre de los procesos palatinos está relacionada con mutaciones en los genes *Msx1*, *Pax9* y *Lhx8*, conduciendo a fisura palatina. Otros mecanismos, como la interacción epitelio mesénquima se ha visto relacionada con los genes *SHH*, proteína morfogenética ósea (*BMP1*) y factores de crecimiento fibroblástico (*FGF*), teniendo medios de retroalimentación positiva entre ellos. En este mismo análisis se registraron los genes partícipes en el labio fisurado y fisura palatina no sindrómico, estando presente mutaciones en los genes *Ofc1*, *Msx1*, *Irf6*, *Tp63* y *Bmp4* (Oboli *et al.*, 2020). En el momento de la fusión del labio, *Shh* se expresa en el epitelio de los procesos maxilares, procesos nasales medios, como así también se expresa en el extremo anterior de los procesos palatinos (Montenegro & Rojas, 2005). En relación a las mutaciones del *Msx1*, Alappat *et al.* (2003) y Montenegro & Rojas (2005), los procesos palatinos se originan, y se elevan, pero no toman contacto entre sí, lo que determina la ausencia de fusión, identificándose en el ser humano, patologías asociadas a fisura palatina aislada no sindrómica, con agenesia dentaria. Asimismo, también en relación con la transformación epitelio-mesénquima, etapa crucial en la génesis de la fisura labiopalatina, la interacción de *Shh* con el factor de crecimiento fibroblástico 10 (*FGF10*) la afecta, desencadenando este proceso (Murray & Schutte, 2004).

El factor regulador de interferón 6 (*Irf 6*) se ha identificado en 18 loci en los cuales se ha visto asociación de fisura labiopalatina no sindrómica (Liu *et al.*, 2016). Así la sobre transmisión del gen *Irf 6* se ha asociado con mayor riesgo para la fisura labiopalatina (de Souza *et al.*, 2016). El gen *Irf 6* se ha investigado como responsable en un 70 % del riesgo del Síndrome Van der Woude, condición que corresponde a la causa más común de labio fisurado y fisura palatina sindrómico. Esta asociación ha generado controversia sobre la participación de este gen en fisuras orales. Leslie *et al.* (2016), en un rastreo de 1521 familiares, concluyen que las mutaciones raras no están asociado a las fisuras orales y las variaciones causales sólo están presentes en un 0,24 %-0,44 % de las familias aparentemente no sindrómicas.

Deshwar *et al.* (2020) reportaron un caso de un feto humano con una variante homocigota con pérdida de la función del gen *SHROOM3*, donde se presentó con anencefalia, labio fisurado y fisura palatina. Casos similares se han reportado en ratones estudiados en las últimas dos décadas.

Amooee *et al.* (2021) observaron una asociación significativa entre el polimorfismo de *MTHFR 677C* con fisura labiopalatina no sindrómica. Además se observó que esto es más frecuente en poblaciones caucásicas y mixtas, pero no asiáticas.

Factores ambientales

La exposición al humo de la cocina ocurre con poca frecuencia en los países desarrollados, pero representa una alta proporción de la exposición al humo en las regiones menos desarrolladas. En un estudio realizado por Auslander *et al.* (2020) de casos y controles con una muestra de niños con labio fisurado y/o paladar fisurado, y recién nacidos sanos de Vietnam, Filipinas, Honduras, Nicaragua, Marruecos, Congo y Madagascar, donde se evaluaron las asociaciones entre el humo de la cocina materna durante el embarazo, el tabaquismo de los padres y el humo de tabaco doméstico con la ocurrencia de fisuras orales, se encontró que los niños cuyas madres informaron haber estado expuestos al humo de la cocina tenían un 49 % más probabilidad de tener un hijo con una fisura, mientras que no se encontraron asociaciones significativas para las otras variables mencionadas.

Por otra parte, se ha observado que existe una asociación entre el hábito de fumar y la incidencia de fisuras orales, donde Kummet *et al.* (2016) en un estudio con 4508 individuos encontraron un aumento de un 27 % en el riesgo de presentar fisuras orales en gestaciones de mujeres fumadoras activas y un 14 % en fumadoras pasivas durante el primer trimestre de gestación. Además, para las mujeres fumadoras y fumadoras pasivas, el riesgo se ve incrementado. A pesar de no existir un mecanismo fisiológico comprobado, se sugiere que se disminuiría el micro ARN 140 durante el desarrollo palatino, en estos casos.

Un estudio realizado por Kuchler *et al.* (2018), analizaron la asociación de hendiduras e hipoxia estudiado in vitro con modelos animales de pez tigre y entrevistas a 148 familias con 530 sujetos con hendiduras. Se pudo observar una fuerte asociación entre la falta de oxígeno y su impacto en la palatogénesis. Se observó como la hipoxia induce la formación de factores transcripcionales que responden a los cambios de oxígeno en el entorno, denominándose, factor inducible por hipoxia (*HIF*). De esta familia, el *HIF-1α* (factor 1-alfa inducible por hipoxia) es el más relevante en los seres humanos, induciendo la apoptosis en zonas fisiológicamente hipóxicas, afectando la correcta formación de labios y paladar durante la gestación.

También se ha postulado que el déficit de ácido fólico participa en los mecanismos causales del desarrollo de fisuras faciales y en relación a esto, Paulos *et al.* (2016) en estudio

en población chilena, plantean que existe asociación entre la implementación de la fortificación con ácido fólico en la harina de trigo y la disminución de la frecuencia de ocurrencia de fisuras orales, observando que la tasa de egresos hospitalarios de menores de 1 año que presentaron fisuras labio palatinas entre 1986 y 2012 en Chile disminuyó en un 9 % posterior a la fecha de implementación de la medida en el año 2000.

Asociación con otras patologías y síndromes

En la literatura se describe la asociación de distintas patologías con fisura palatina y labio fisurado. A través de un estudio retrospectivo del historial clínico de 1381 individuos, Rao *et al.* (2021) encontraron una prevalencia significativamente mayor de cardiopatías congénitas en conjunto con la fisura palatina y labio fisurado. Por otra parte, Ganske *et al.* (2021) a través de un estudio retrospectivo en pacientes con displasia ectodérmica, encontraron una prevalencia de fisura labio palatina en dicho grupo de un 14 %.

También se ha reportado asociación entre agenesia del tercer molar con fisura palatina y/o labio fisurado, donde Fernandez *et al.* (2018), reportaron una alta prevalencia del 55 % en personas con agenesia de los terceros molares y nacidos con labio fisurado y/o fisura palatina, por lo que plantea que esto podría tener un alto valor predictivo de riesgo para desarrollar hendiduras.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de labio fisurado y/o fisura palatina varía según las distintas etnias presentes en la población, con cifras entre 0,7 hasta 1,1 casos por cada 1000 nacidos vivos, siendo ligeramente más prevalente en hombres y de presentación unilateral izquierda.

Las causas del labio fisurado y fisura palatina han sido estudiadas en las últimas décadas, incrementando la información que se tiene debido a la mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos, así como moleculares que están involucrados en la palatogenesis durante el desarrollo embrionario. Dentro de esta revisión se describe la fuerte asociación entre las fisuras orales y las mutaciones de genes *Msx1*, *sonic hedgehog* (*SHH*), proteínas morfogenéticas ósea (*BMP1*) y factor de crecimiento fibroblástico (*FGF*) durante la migración de las células de la cresta neural y la modelación y formación del paladar. Los estudios indican que el factor regulador de interferón 6 (*Irf 6*) cumple un rol tanto en las manifestaciones sindrómicas como no sindrómicas.

La ausencia de ácido fólico durante el desarrollo y la presencia de hipoxia por exposición a humo, son los factores ambientales observados con mayor frecuencia en estas malformaciones. Sin embargo, los mecanismos específicos de acción e interacción genético-molecular junto a los factores ambientales requieren ser aún investigados con mayor profundidad, con el propósito de responder a las interrogantes de los investigadores, en la enseñanza e investigación y para contribuir finalmente al manejo preventivo eficaz de las fisuras orales.

PRIETO, G. R.; CARREÑO, A.; CONTRERAS, A.; GARAY, M.; LABARCA, I.; MEDINA, R.; OTTONE, N. E. & DEPPE, M. Cleft lip and palate. Literature review. *Int. J. Morphol.*, 40(6):1460-1465, 2022.

SUMMARY: Palate formation occurs between the fifth and eleventh week of intrauterine life as a result of the union of the primary and secondary palate. On the other hand, the formation of the upper lip occurs between the fifth and sixth week of development, and is configured in its middle part by the fusion of the medial and lateral nasal processes, at the expense of the maxillary processes. The prevalence of cleft lips and / or cleft palate varies according to the different ethnic groups, with figures ranging from 0.7 to 1.1 cases per 1000 live births. The aim of this work was to carry out a literature review on epidemiological aspects, molecular and environmental genetic mechanisms that influence the occurrence of cleft lip, cleft palate and its embryology. The literature search was carried out in the databases PUBMED, SCOPUS, SPRINGER, SCIEDIRECT using the English terms "cleft lip and palate", "cleft lip", "cleft palate" and "embryology". Inclusion criteria included studies carried out in humans and animals, published between 2015 and 2021. The search yielded a total of 407 works, of which after a filter by title and abstract, a total of 38 articles remained, in which a text analysis was carried out complete to finally select 26 articles that cover genetic-molecular, environmental, epidemiological and syndromic topics. In addition, 6 documents associated with textbooks and scientific articles were incorporated by manual search, without considering the inclusion criterion of time. This review describes the strong association between oral fissures and mutations of genes *Msx1*, *sonic hedgehog*, bone morphogenetic proteins and fibroblast growth factor during migration of neural crest cells and palate shaping and formation. Lack of folic acid during palatal development and the presence of hypoxia due to exposure to smoke, are the environmental factors most frequently observed in orofacial malformations.

KEY WORDS: Cleft lip; Cleft palate; Embryology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amooee, A.; Dastgheib, S.; Niktabar, S.; Noorishadkam, M.; Lookzadeh, M.; Mirjalili, S.; Heiranizadeh, N. & Neamatzadeh, H. Association of fetal *MTHFR 677C > T* polymorphism with non-syndromic cleft lip with or without palate risk: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Pediatr. Pathol.*, 40(4):337-53, 2021.

- Arteaga Martínez, S. & García Peláez, M. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. Ciudad de México, Médica Panamericana, 2013.
- Auslander, A.; McKean-Cowdin, R.; Brindopke, F.; Sylvester, B.; DiBona, M.; Magee, K.; Kapoor, R.; Conti, D. V.; Rakotoarison, S.; Magee 3rd, W. & Operation Smile International Family Study Group. The role of smoke from cooking indoors over an open flame and parental smoking on the risk of cleft lip and palate: A case-control study in 7 low-resource countries. *J. Glob. Health*, 10(2):020410, 2020.
- Carlson, B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 6ª ed. Barcelona, Elsevier, 2019.
- Cordero Carrasco, E.; Correa Hernández, S. & Pantoja Parada, R. Prevalence of patients with cleft lip and palate who were treated at the San Borja Arriarán Clinical Hospital in Santiago Chile, within the AUGE healthcare plan. *Int. J. Odontostomat.*, 9(3):469-73, 2015.
- Cui, X. M. & Shuler, C. F. The TGF-beta type III receptor is localized to the medial edge epithelium during palatal fusion. *Int. J. Dev. Biol.*, 44:397-402, 2000.
- de Souza, L. T.; Kowalski, T. W.; Ferrari, J.; Monlléo, I. L.; Ribeiro, E. M.; de Souza, J.; Fett-Conte, A. C.; de Araujo, T. K.; Gil-da-Silva-Lopes, V. L.; Ribeiro-Dos-Santos, Á. K. C.; et al. Study of IRF6 and 8q24 region in non-syndromic oral clefts in the Brazilian population. *Oral Dis.*, 22(3):241-5, 2016.
- Deshwar, A. R.; Martin, N.; Shannon, P. & Chitayat, D. A homozygous pathogenic variant in SHROOM3 associated with anencephaly and cleft lip and palate. *Clin. Genet.*, 98(3):299-302, 2020.
- Fernandez, C. C. A.; Pereira, C. V. C. A.; Luiz, R. R.; Faraco Jr., I. M.; Marazita, M. L.; Arnaudo, M.; de Carvalho, F. M.; Poletta, F. E.; Mereb, J. C.; Castilla, E. E.; et al. Third molar agenesis as a potential marker for craniofacial deformities. *Arch. Oral Biol.*, 88:19-23, 2018.
- Ganske, I. M.; Irwin, T.; Langa, O.; Upton 3rd, J.; Tan, W. H. & Mulliken, J. B. Cleft Lip and Palate in Ectodermal Dysplasia. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 58(2):237-43, 2021.
- Gómez de Ferraris, M. & Campos Muñoz, A. *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 4ª ed. Madrid, Médica Panamericana, 2019.
- Gómez, C. *Embriología Humana. Atlas y Texto*. Buenos Aires, El Ate-neo, 2003.
- Impellizzeri, A.; Giannantoni, I.; Polimeni, A.; Barbato, E. & Galluccio, G. Epidemiological characteristic of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. *BMC Oral Health*, 19(1):290, 2019.
- Kaucka, M.; Petersen, J.; Tesarova, M.; Szarowska, B.; Kastriti, M. E.; Xie, M.; Kicheva, A.; Annusver, K.; Kasper, M.; Symmons, O.; et al. Signals from the brain and olfactory epithelium control shaping of the mammalian nasal capsule cartilage. *Elife*, 7:e34465, 2018.
- Küchler, E. C.; Silva, L.; Nelson-Filho, P.; Sabóia, T. M.; Rentschler, A. M.; Granjeiro, J. M.; Oliveira, D.; Tannure, P. N.; Silva, R.; Antunes, L. S.; et al. Assessing the association between hypoxia during craniofacial development and oral clefts. *J. Appl. Oral Sci.*, 26:e20170234, 2018.
- Kummet, C. M.; Moreno, L. M.; Wilcox, A. J.; Romitti, P. A.; Deroo, L. A.; Munger, R. G.; Lie, R. T. & Wehby, G. L. Passive smoke exposure as a risk factor for oral clefts-A large international population-based study. *Am. J. Epidemiol.*, 183(9):834-41, 2016.
- Leslie, E. J.; Koboldt, D. C.; Kang, C. J.; Ma, L.; Hecht, J. T.; Wehby, G. L.; Christensen, K.; Czeizel, A. E.; Deleyannis, F. W. B.; Fulton, R. S.; et al. IRF6 mutation screening in non-syndromic orofacial clefting: Analysis of 1521 families. *Clin. Genet.*, 90(1):28-34, 2016.
- Liu, H.; Leslie, E. J.; Jia, Z.; Smith, T.; Eshete, M.; Butali, A.; Dunnwald, M.; Murray, J. & Cornell, R. A. Irf6 directly regulates Klf17 in zebrafish periderm and Klf4 in murine oral epithelium, and dominant-negative KLF4 variants are present in patients with cleft lip and palate. *Hum. Mol. Genet.*, 25(4):766-76, 2016.
- Meruane, M.; Smok, C. & Rojas, M. Face and neck development in vertebrates. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1373-88, 2012.
- Ministerio de Salud. *Guía Clínica AUGE Fisura Labio Palatina*. 3ª ed. Santiago de Chile, Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Salud Bucal, 2015.
- Montenegro, M. A. & Rojas, M. Molecular basis on the face and palate development. *Int. J. Morphol.*, 23(2):185-94, 2005.
- Moore, K.; Persaud, T. & Torchia, M. *Embriología Clínica*. 10ª ed. Barcelona, Elsevier Saunders, 2016.
- Murray, J. C. & Schutte, B. C. Cleft palate: players, pathways, and pursuits. *J. Clin. Invest.*, 113(12):1676-8, 2004.
- Oboli, G. O.; Chukwuma, D. I.; Fagbule, O. F.; Abe, E. O. & Adisa, A. O. Molecular genetics of cleft lip and palate: a review. *Ann. Ib. Postgrad. Med.*, 18(1):S16-S21, 2020.
- Paulos, A.; Pino, P.; Cavada, G.; Lagos, C.; Broussain, V. & Hasbún, A. Cleft lip/palate and flour fortification with folic acid in Chile. An exploratory study. *Rev. Med. Chile*, 144(8):1012-9, 2016.
- Prabakaran, S.; Thilagam, K. K. & Reddy, G. M. M. Profile of Cleft Lip and Cleft Palate at a Public Hospital in Southern India. *Indian Pediatr.*, 56(9):753-5, 2019.
- Sadler, T. W. *Langman. Embriología Médica*. 14ª ed. Barcelona, Lippincott Williams & Wilkins Wolters Kluwer, 2019.
- Schoenwolf, G. C.; Bleyl, S. B.; Brauer, P. R. & Francis-West, P. H. *Larsen's Human Embryology*. 5a ed. New York, Churchill Livingstone, 2015. pp.447.
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision (ICD-10)*. Geneva, World Health Organization, 2019.

Dirección para correspondencia:

Ruth Prieto
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera
Temuco
CHILE

E-mail: Ruth.prieto@ufrontera.cl