



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**Escuela de Obstetricia y Matonería
Carrera Obstetricia, Sede Santiago**

**FACTORES DE RIESGO PARA FISURA LABIO-PALATINA EN
CHILE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ENTRE LOS AÑOS 2013 - 2023**

Tesina para optar al grado de Licenciado en Obstetricia y Matronería.

**Profesor Tutor: Mg. Sergio Jara Rosales
Profesor Metodológico: Dr. Carlos Godoy Guzmán
Estudiantes: Javiera Paz Catalán Julio
Sofía Belén Marabolí González
Javiera Francisca Oyarce León**

**Santiago, Chile
Noviembre, 2023**

© Javiera Paz Catalán Julio, Sofía Belén Marabolí González, Javiera Francisca Oyarce León

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta investigación, para fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Santiago, Chile

2023

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a _____ del 2023, los abajo firmantes dejan constancia que las estudiantes de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de Licenciatura en Obstetricia y Matronería con una nota de _____.

Académico evaluador

Académico evaluador

Académico evaluador

DEDICATORIA

Este arduo trabajo va dedicado a todos aquellos que confiaron en mí y contribuyeron a lo largo de este proceso. A mis amigos y familia por el incondicional apoyo y contención, quienes nunca dudaron de mis habilidades y de todo lo que soy capaz, incluso cuando ni yo me lo creía. También va dedicado a mis compañeras de tesina, quienes siempre estuvieron ahí a pesar de toda contrariedad, enforzándose al máximo para que este proyecto fuera siempre el mejor. Y especialmente a mis padres, sin ellos nada de esto hubiera sido posible. A mi madre quien siempre me ha acompañado, quien nunca dudó de mis capacidades, la que me incentiva a seguir adelante, porque sabe que cuando creo que ya no se puede más, siempre se puede. A mi padre, por su disposición a ayudarnos cuando fuera necesario, por interesarse no sólo en este proyecto sino en todos los que me motivan y por las sabias palabras que llegaban en el momento adecuado. A todos ellos muchas gracias, sin ustedes no lo hubiera logrado.

Javiera Paz Catalán Julio

Agradecida eternamente a mis compañeras de tesina, ya que sin el apoyo incondicional de ellas hubiera sido mucho más difícil todo este camino. También agradecer a mi familia, ya que son un pilar fundamental en mi formación como profesional, me dieron toda la facilidad para poder preocuparme solamente de mis estudios y a la vez que nunca me faltase nada. Agradecer a mi pareja que siempre confiando en mí y en mis capacidades. Por otro lado, quiero agradecerle al papá de una de mis compañeras de tesis, puesto que siempre estuvo dispuesto a leer nuestra tesina en pro de ayudarnos. Por último, agradecer a una gran amiga y compañera de carrera, partimos el camino de la tesina juntas, pero por motivos académicos se tuvo que bajar, pero aun así siempre estuvo preocupada de cómo íbamos en este largo camino y apoyándonos en todo sentido.

Sofía Belén Marabolí González.

Para mi mamá, mi papá y mi hermana, que siempre han creído en mi y me acompañaron a la distancia en este largo proceso, para mi Cristiancito que me convenció de que era capaz de lograrlo cada vez que yo no lo hacía y me brindo su apoyo a lo largo de todo este camino, para mi Lelita que rezo y pidió por mi todos los días para que me fuera bien y no me pasara nada, para mi tata y todos mis tíos que me sacaban de lo abrumante que puede llegar a ser este proceso, para mi Mateito que me sigue ladrando y moviendo su colita desde el cielo, junto con mis dos abuelitos

y por último, para mi amiga Francisca, que comenzó este proceso junto a nosotras con toda la motivación para que resultara, pero por cosas de la vida tuvo que seguir alentándonos desde afuera, gracias amiga por estar siempre para nosotras. Para todos ustedes, que sin saberlo fueron fundamentales dentro de todo este proceso, sin ustedes este proceso no hubiese sido lo mismo.

Javiera Oyarce León

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todas esas personas que estuvieron con nosotras en este camino. A nuestras familias, amigos y parejas, quienes nos acompañaron en los momentos difíciles de este proceso, conteniéndonos, brindándonos el apoyo necesario y dándonos el ánimo para creer en nosotras cuando muchas veces lo necesitamos.

También queremos agradecer al Dr. Carlos Godoy Guzmán, nuestro profesor metodológico, quien inicialmente nos guio en todo este proceso, encaminándonos hacia el objetivo final y aclarándonos cada una de dudas que teníamos emprendiendo este proceso.

Por otro lado, agradecer a nuestro profesor tutor Mg. Sergio Jara Rosales, quien nos guio en un momento donde no teníamos claro el escenario, brindándonos todas las herramientas necesarias para llegar a nuestro objetivo, por dedicar el tiempo necesario para leer nuestros avances lo antes posible entregando una pronta retroalimentación, siempre con una buena disposición para ayudarnos.

Y finalmente, agradecer a todos los que creyeron en nosotras; lo logramos.

Muchas gracias.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS.....	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	9
Objetivo general:.....	9
Objetivos específicos:.....	9
DISEÑO METODOLÓGICO.....	10
RESULTADOS	15
Describir la etiología de la fisura labio-palatina en Chile.....	15
Identificar la influencia de la nutrición en la fisura labio-palatina	18
Describir la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile.....	20
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES.....	26
REFERENCIAS	27
ANEXOS	30

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

Tabla 1: Base de datos PubMed.....	11
Tabla 2: Base de datos Scopus.....	11
Tabla 3: Base de datos Web of Science.....	12
Flujograma 1	14
Tabla N°4. Artículos seleccionados para describir la etiología de fisura labio-palatina no sindrómica en Chile.....	16
Tabla N°5. Artículos seleccionados para identificar la influencia de la nutrición en la fisura labio-palatina	19
Tabla N°6. Artículos seleccionados para describir la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile.	20

RESUMEN

Introducción: La fisura labio-palatina es una de las malformaciones que más afecta a los recién nacidos tanto a nivel mundial como en Chile, la etiología y sus factores de riesgo son ámbitos poco estudiados en la actualidad. El objetivo general de este estudio fue analizar la literatura científica existente entre los años 2013 a 2023 con respecto a la relación entre los factores de riesgo y la fisura labio-palatina en Chile.

Metodología: Mediante una revisión bibliográfica donde se utilizaron como bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science. Los descriptores (DeCS) utilizados fueron: "Fisura Labio-palatina", "Factores de Riesgo", "Etiología", "Chile"; en español e inglés. Además, se utilizó el operador booleano "AND" en cada combinación para precisar la información obtenida. **Resultados:** Se obtuvieron un total de 9 artículos, de los cuales 7 describían la etiología de la fisura labio-palatina, 4 mencionaban la influencia de la nutrición en esta malformación y 1 explicaba la prevalencia de esta en Chile. Dentro de los factores de riesgo para su etiología se pudo encontrar interacciones de genes como la de TGB3 y MSX1, también se pudo encontrar que enfermedades como la obesidad se encuentran asociadas a un déficit de folatos y hierro, siendo así factor de riesgo para la expresión de esta malformación. Respecto a prevalencia, se encontró una prevalencia entre un 0,7 hasta 1,1 en Chile, que puede variar según las etnias en la población. **Conclusión:** Según el análisis podemos indicar que dentro de los factores de riesgo para fisura labio-palatina en Chile encontramos genéticos, nutricionales y faltan datos para establecer la prevalencia. Son necesarios más estudios.

Palabras clave: fisura labio-palatina, etiología, factores de riesgo, genes.

ABSTRACT

Introduction: Cleft lip-palate is one of the malformations that most affects newborns both worldwide and in Chile, the etiology and its risk factors are areas little studied at present. The general objective of this study was to analyze the existing scientific literature between the years 2013 to 2023 regarding the relationship between risk factors and cleft lip and palate in Chile. **Methodology:** Through a literature review where were used as databases: PubMed, Scopus, Web of Science. The descriptors (DeCS) used were: "Cleft Lip and Palate", "Risk Factors", "Etiology", "Chile"; in Spanish and English. In addition, the Boolean operator "AND" was used in each combination to specify the information obtained. **Results:** A total of 9 articles were obtained, of which 7 described the etiology of cleft lip and palate, 4 mentioned the influence of nutrition in this malformation and 1 explained the prevalence of this malformation in Chile. Among the risk factors for its etiology, gene interactions such as TGB3 and MSX1 were found. It was also found that diseases such as obesity are associated with a deficit of folate and iron, thus being a risk factor for the expression of this malformation. Regarding prevalence, a prevalence between 0.7 and 1.1 was found in Chile, which may vary according to the ethnic groups in the population. **Conclusion:** According to the analysis we can indicate that within the risk factors for cleft lip and palate in Chile we find genetic, nutritional and lack of data to establish the prevalence. More studies are needed.

Keywords: cleft lip and palate, etiology, risk factors, genes.

INTRODUCCIÓN

La fisura labio-palatina consiste en un error de fusión de las apófisis frontonasal y maxilar. Al no existir esta unión se produce una hendidura que puede afectar de mayor o menor cantidad a estructuras como el labio, el alvéolo y el suelo nasal (Walker et al., 2023). Es una anomalía que ocurre en el desarrollo de los tejidos entre la cuarta y sexta semana de gestación, momento en el que se forma la prominencia frontonasal, procesos maxilares, mandibulares y el paladar secundario, originando lo que sería en condiciones normales el labio superior y el paladar (American Academy of Pediatric, 2019), lo que provoca un desequilibrio tanto muscular como esquelético, impidiendo que la región facial, en este caso, las zonas del labio y el paladar, se desarrollen con normalidad (Proffit et al., 2007).

La fisura labio-palatina puede categorizarse en fisura labial con paladar hendido o sin paladar hendido. La fisura labial con paladar hendido consiste en el fracaso de la unión de los pilares palatinos de los procesos maxilares, resultando en una hendidura del paladar duro y/o blando, donde se evidencia la falta de conexión entre la base alar y el elemento labial medial (Semer, 2001). Con respecto a la fisura labial sin paladar hendido, puede presentarse como una hendidura incompleta cuando no se extiende a través del suelo nasal, subdividiéndose en mono o bilateral (Inchingolo et al., 2022).

Los porcentajes y distintas clasificaciones recién mencionadas de fisura labio-palatina cuentan con una distribución típica, encontrándose en el porcentaje menor de casos la fisura labial sin paladar hendido con una incidencia de un 15%, seguido por la fisura con paladar hendido incompleto con un 40% de los casos y por último la fisura con paladar hendido completo con un 45% (Vyas et al., 2020).

Además, dependiendo de las causas y el origen de la fisura labio-palatina, es posible clasificar esta condición como sindrómica y no sindrómica. La fisura labio-palatina sindrómica es aquella que proviene de cambios aberrantes genéticos y cromosómicos, la que puede presentarse en conjunto con otras irregularidades congénitas (Dixon et al., 2011). Los casos definidos como no sindrómicos son los que se presentan en base a manifestaciones morfológicas no relacionadas a cambios

cromosómicos, siendo determinadas por factores etiológicos internos o externos (Hlongwa et al., 2019).

Uno de los síndromes más relacionados con la fisura labio-palatina es el síndrome de Van der Woude, el cual se caracteriza por la asociación de fístulas congénitas del labio inferior con labio-palatino y/o paladar hendido (Lam et al., 2010). En segundo lugar, se encuentra el síndrome velocardiofacial o de delección 22q11.2, en el cual se evidencian anomalías palatinas en un 69% a 100% de los casos, siendo estos clasificados en paladar hendido completo con una prevalencia de 9% a 11% y paladar hendido incompleto con una prevalencia de 5% a 16% de los casos (Sullivan, 2019). Por último, la secuencia de Pierre Robin, la que consiste en un trío de síndromes relacionados pudiendo encontrarse la micrognatia, glosoptosis y compromiso de las vías respiratorias con inclusión variable de paladar hendido (Hsieh & Woo, 2019).

Dentro de los factores de riesgo definidos para fisura labio-palatina de clasificación no sindrómica se destacan aquellos como el peso, estado nutricional, enfermedades agudas y crónicas, estrés psicofísico, drogas lícitas e ilícitas, alcohol, humo, agentes contaminantes y polución (Inchingolo et al., 2022).

Esta malformación congénita es una de las que más afecta a los recién nacidos a nivel mundial, considerándose un problema de salud pública (Cordero et al., 2021). Esta prevalencia puede sufrir variaciones, ya sea por raza o localización geográfica, pudiendo encontrarse tasas de 1 por cada 500 nacidos vivos entre asiáticos y nativos americanos; 1 cada 1000 nacidos vivos caucásicos, hispanos y latinos; siendo la prevalencia más baja la del pueblo africano, encontrándose una relación de 1 cada 2500 nacidos vivos (Inchingolo et al., 2022).

Conjuntamente, la fisura labio-palatina se presenta en mayor cantidad en niños que en niñas siendo en los primeros mucho más grave. De los recién nacidos con fisura labio-palatina, el 59,50% son hombres y en el 40,5% son mujeres. Por otra parte, la fisura con paladar hendido completo se presenta en el 57,62% de los hombres y el 42,38% de las mujeres, mientras que el incompleto se da en el 62,12% de los hombres frente al 37,88% de las mujeres (Inchingolo et al., 2022).

En Chile, existe una incidencia de 1 por cada 550 nacidos vivos con fisura labial, con o sin compromiso palatino, y 6 por cada 10.000 nacidos vivos con fisura palatina

(Monasterio et al., 2016). Esta incidencia tiene una alta relación con variaciones asociadas a factores de riesgo como edad de la gestante menor a veinte años e historial familiar de malformaciones asociadas a labio y/o paladar (Sepúlveda et al., 2008). Además, se ha detectado en Chile un alto riesgo en embarazadas que fuman, beben alcohol, consumen medicamentos y/o se encuentren expuestas a radiaciones, conjuntamente de una alta incidencia en padres que se encuentren en contacto con productos químicos agrícolas en su lugar de trabajo, madres hipertensas y/o diabéticas, que hayan cursado períodos importantes de estrés o con algún cuadro infeccioso durante las etapas tempranas del embarazo (Sepúlveda et al., 2008). Todos los factores mencionados anteriormente son detonantes para una formación futura de fisura labio-palatina no sindrómica.

La relevancia de poder estudiar los factores de riesgo de esta malformación congénita está determinada principalmente por la alta incidencia epidemiológica, tanto mundial como en Latinoamérica y especialmente en Chile de gestantes que cuentan con factores de riesgo que se puedan establecer antes, o durante el embarazo, identificando así casos de fisura labio-palatina no sindrómica (Sepúlveda et al., 2008).

Al ser una de las patologías congénitas más frecuentes se vuelve de gran importancia la detección precoz, ya que diagnosticar a tiempo permite iniciar no solo el tratamiento más adecuado, sino que también derivaciones e intervenciones necesarias, las cuales son de vital importancia para el recién nacido y para la futura calidad de vida que éste tenga, siendo así posible también aminorar los efectos físicos que presente.

También es fundamental el proporcionar educación a los padres con respecto a las prácticas que se pueden transformar en factores de riesgo y que pueden potenciar que esta condición se desarrolle, para que se pueda prevenir esta malformación en períodos preconceptionales, aminorando así los obstáculos psicológicos y socioeconómicos que pueden presentarse al producirse esta enfermedad (Adeyemo et al., 2016).

Esta valoración temprana trae grandes beneficios en la calidad de vida del recién nacido y de su círculo cercano desde las etapas iniciales de la vida, evitando así problemas a futuro, tales como problemas en el desarrollo del lenguaje o del habla, posibles situaciones de discriminación o de integración debido al estigma que tiene

implantado la sociedad con respecto a la fisura labio-palatina y como se dijo anteriormente, poder actuar a tiempo y realizar las derivaciones con el equipo multidisciplinario correspondiente a cada caso (Ford et al., 2010).

A partir de lo anteriormente mencionado, surge como interrogante la relación que pueden tener los factores de riesgo modificables con los casos fisura labio-palatina. Esto nos lleva a definir la pregunta de investigación como: **¿Cuáles son los factores de riesgo para fisura labio-palatina en Chile descritos en la literatura publicada entre los años 2013 y 2023?**

Esta pregunta de investigación se responderá mediante una revisión bibliográfica, donde se recolectan publicaciones entre los últimos diez años, consolidando información con el fin de analizar y relacionar distintos conceptos que entreguen una idea más amplia de lo que es la fisura labio-palatina, cuál es su incidencia a nivel nacional y cuáles son los factores de esta patología. Además, esta interrogante surge debido al impacto psicosocial que puede generar esta condición, afectando así la calidad de vida de la persona afectada y de su entorno.

El resultado esperado busca obtener el conocimiento adecuado para poder reconocer los factores de riesgo y lograr así realizar un proceso de educación adecuado a los padres que presenten dichas causas, pesquisando de manera temprana el desarrollo de la fisura labio-palatina.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar la literatura científica existente entre los años 2013 a 2023 con respecto a la relación entre los factores de riesgo y la fisura labio-palatina en Chile.

Objetivos específicos:

- Describir la etiología de la fisura labio palatina en Chile.
- Identificar la influencia de la nutrición en la fisura labio palatina.
- Describir la prevalencia de fisura labio palatina en Chile.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión bibliográfica en base a investigaciones contenidas en distintas bases de datos, con el objetivo de recopilar información sobre la fisura labio-palatina y sus factores de riesgo.

Para la recolección de información de esta revisión bibliográfica se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science.

Al realizar la búsqueda dentro de las bases de datos anteriormente mencionadas fueron empleados los siguientes Descriptores en Ciencias de Salud (DeCS): "Fisura Labio-palatina", "Factores de Riesgo", "Etiología", "Chile"; en inglés: "Cleft Palate", "Risk Factors", "Etiology", "Chile". Además, se crearon 2 combinaciones de búsqueda las cuales contenían el operador booleano "AND" en cada combinación para precisar la información obtenida.

Al momento de realizar las búsquedas en las bases de datos se aplicaron los siguientes filtros:

- Artículos publicados entre los años 2013 – 2023
- Artículos originales y completos (FULL TEXT)
- Artículos en español e inglés.

A continuación, se presentan las combinaciones de búsqueda planteadas en español e inglés:

Combinaciones en español

1. Fisura Labio-palatina AND Factores de Riesgo AND Chile
2. Fisura Labio-palatina AND Etiología AND Chile

Combinaciones en inglés

1. Cleft Palate AND Risk Factors AND Chile
2. Cleft Palate AND Etiology AND Chile

Tabla 1: Base de datos PubMed

IDIOMA	COMBINACION	ARTICULOS	ARTICULOS CON FILTROS	ARTICULOS SELECCIONADOS
INGLÉS	Cleft Palate AND Risk Factors AND Chile	8	1	0
	Cleft Palate AND Etiology AND Chile	11	2	1
ESPAÑOL	Fisura Labio- palatina AND Factores de Riesgo AND Chile	1	0	0
	Fisura Labio- palatina AND Etiología AND Chile	10	0	0
TOTAL		30	3	1

Tabla 2: Base de datos Scopus

IDIOMA	COMBINACION	ARTICULOS	ARTICULOS CON FILTROS	ARTICULOS SELECCIONADOS
INGLÉS	Cleft Palate AND risk factors AND Chile	208	67	2
	Cleft Palate AND Etiology AND Chile	197	48	1
ESPAÑOL	Fisura Labio- palatina AND Factores de riesgo AND Chile	27	13	1
	Fisura Labio- palatina AND Etiología AND Chile	23	5	0
TOTAL		455	133	4

Tabla 3: Base de datos Web of Science

IDIOMA	COMBINACION	ARTICULOS	ARTICULOS CON FILTROS	ARTICULOS SELECCIONADOS
INGLÉS	Cleft Palate AND risk factors AND Chile	15	11	4
	Cleft Palate AND Etiology AND Chile	6	4	0
ESPAÑOL	Fisura Labio- palatina AND factores de riesgo AND Chile	0	0	0
	Fisura Labio- palatina AND Etiología AND Chile	0	0	0
TOTAL		21	15	4

Para analizar la relevancia de los artículos científicos obtenidos de la búsqueda en las distintas bases de datos se utilizaron distintos criterios de inclusión y exclusión, esto con el fin de seleccionar aquellos que aportaran la mayor información requerida para la obtención correcta de resultados. Estos criterios son:

Criterios de inclusión:

- Artículos referidos al origen sindrómico de la fisura labio-palatina.
- Artículos referidos al origen no sindrómico de la fisura labio-palatina.
- Artículos referidos a la relación existente entre factores de riesgo y la incidencia de fisura labio-palatina
- Artículos que se refieran exclusivamente a la fisura labio-palatina en Chile

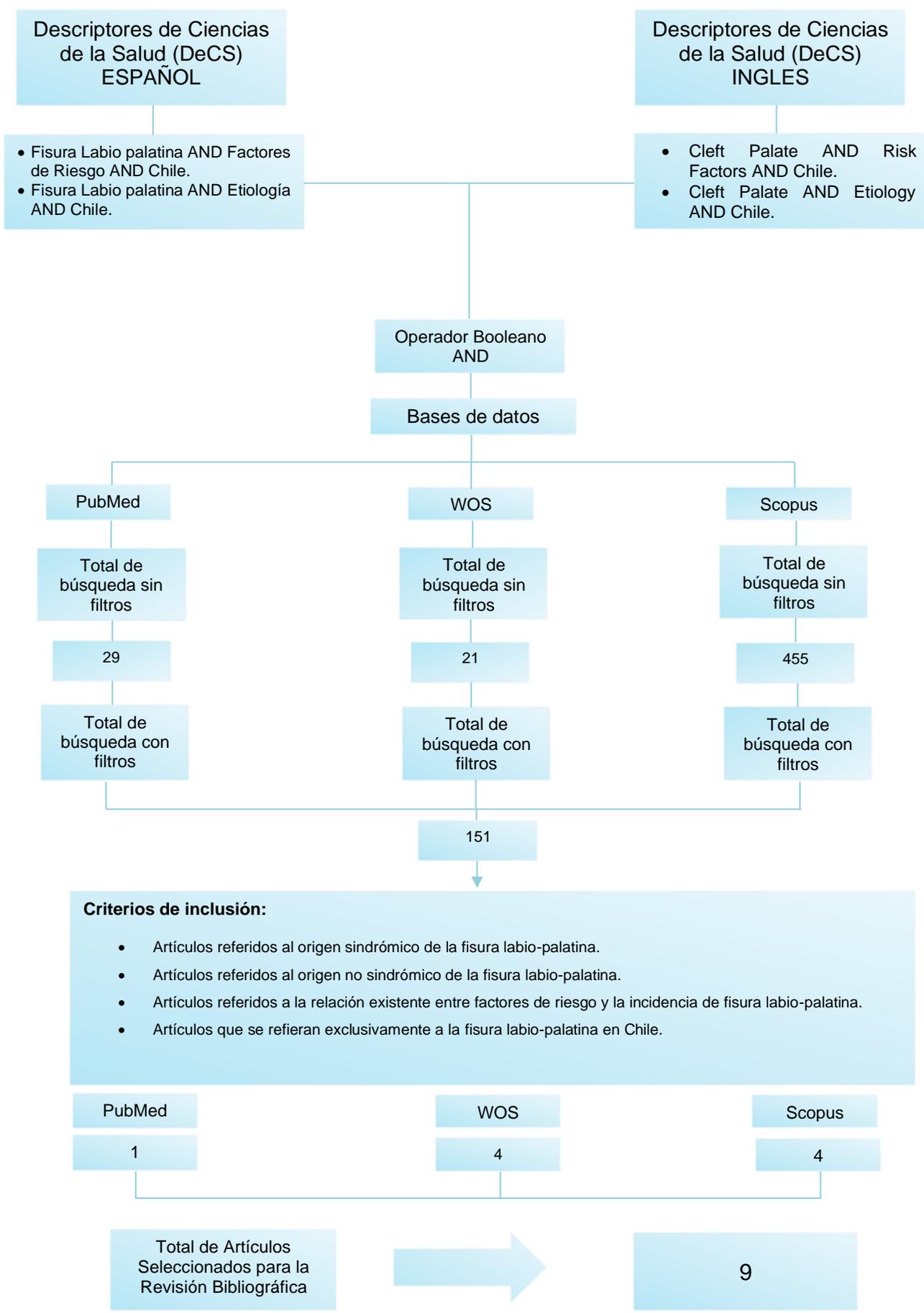
Criterios de exclusión:

- Artículos que contengan información repetida en las distintas bases de datos.
- Artículos centrados en las complicaciones que puede generar la fisura labio-palatina a largo plazo en recién nacidos con esta condición.
- Artículos que hablen de otras malformaciones congénitas con origen sindrómico o no sindrómico.
- Artículos referidos a la relación entre el desarrollo de cáncer y la fisura labio-palatina.

- Artículos referidos a la relación existente entre higiene bucal y fisura labio-palatina.
- Artículos centrados en tratamientos quirúrgicos para la fisura labio-palatina.
- Artículos referidos a experimentos en animales.

Al realizar la búsqueda estratégica se obtuvieron un número de 506 publicaciones, luego de aplicar los filtros de búsqueda definidos se obtuvo un total de 151 publicaciones. Para finalizar, tras una lectura crítica y la aplicación de los criterios de selección y exclusión se obtuvo una cantidad de 9 documentos para el análisis.

Los elementos usados en la revisión pueden resumirse en el siguiente flujograma:



Flujograma N°1

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

Como evidencia el flujograma N°1, de la búsqueda se obtiene un total de 151 artículos utilizando las palabras claves en las distintas bases de datos mencionadas. Tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión además de realizar una lectura crítica para detectar el material de mayor relevancia para la presente investigación se pudo acotar el número a 9 artículos útiles para el desarrollo de la siguiente tesina.

Describir la etiología de la fisura labio-palatina en Chile.

En la tabla N.º 4 se agrupan 7 artículos seleccionados para describir la etiología de la fisura labio-palatina en Chile. En estos artículos se describe que la etiología de la fisura labio-palatina es multifactorial y puede deberse tanto a causas genéticas como ambientales.

Respecto a las causas genéticas se puede encontrar la interacción de haplotipos para los genes BMP4 y IRF6 (Blanco et al., 2017), y así como hay genes de riesgo para fisura labio-palatina, existen genes protectores, se ha demostrado que las personas portadoras de tres polimorfismos del gen MTR son marcadores protectores para fisura labio-palatina (Salamanca et al., 2020), también se indica que la variante rs1979277 del gen SHMT1 se asocia a un efecto protector para esta condición (Salamanca et al., 2019).

Además, se indica que el genotipo fetal puede afectar sus propios niveles de folato circulante, lo que se potencia con un déficit transplacentario en las alteraciones del desarrollo maxilofacial. También se demuestra que el genotipo materno TT de MTHFR c.667C>T es factor de riesgo para fisura labio-palatina, donde conjuntamente se postula que la interacción del genotipo materno – fetal influye en la aparición de este defecto (Ramírez-Chau et al., 2016).

Por otra parte, también se encuentra la interacción gen – gen para variantes polimórficas pertenecientes a los genes TGFB3 y genes MSX1 en la expresión de

fisura labio-palatina no sindrómico con o sin paladar hendido en la población chilena (Suazo et al., 2018).

Dentro de otras causas asociadas, se ha asociado una menor actividad de la enzima FPGS a una reducción de los niveles de folato intracelular materno, por lo que se aumentaría el riesgo de tener descendencia con fisura labio-palatina (Inostroza et al., 2021).

Además, se ha inferido que la obesidad materna es factor de riesgo para fisura labio-palatina sindrómica y no sindrómica, ya que estas malformaciones se encuentran relacionadas con defectos en la expresión fetal de genes del desarrollo y también se ha asociado la obesidad a una deficiencia de ciertos nutrientes, debido a que las mujeres obesas presentan deficiencias principalmente de folato y hierro (Blanco et al., 2015a).

Tabla Nº4. Artículos seleccionados para describir la etiología de fisura labio-palatina no sindrómica en Chile.

Título del paper	Autores	País y fecha	Resultado principal
Haplotype-based gene–gene interaction of bone morphogenetic protein 4 and interferon regulatory factor 6 in the etiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chilean population	Rafael Blanco, Alicia Colombo, Rosa Pardo y José Suazo	Diciembre del 2017, Chile	Se realizó un estudio en el cual se detectó una interacción basada en el haplotipo para los genes BMP4 e IRF6 para la expresión del fenotipo de hendidura orofacial. Aunque los métodos MDR indican que el efecto de la interacción entre estos genes parece ser leve, la presencia de combinaciones específicas de haplotipos que confieren un mayor riesgo de fisura labio-palatina.
Genetic variants in S-adenosyl-methionine synthesis pathway and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile	Carlos Salamanca, Patricio González-Hormazábal, Andrea S. Recabarren, Pamela A. Recabarren, Roberto	25 de mayo del 2020, Chile	Se realizó un estudio en el cual se concluyó que tres SNPs intrónicos del gen humano MTR son marcadores protectores contra fisura labio-palatina en nuestra muestra de población

	Pantoja, Noemi Leiva, Rosa Pardo y José Suazo		chilena, ya sea como variantes individuales o conformando un haplotipo.
MTHFR c.677C>T is a risk factor for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile	Cristian Ramírez-Chau, Rafael Blanco, Alicia Colombo, Rosa Pardo y José Suazo	02 de Julio del 2016, Chile.	Se realizo un estudio de caso – control y se demostró el papel de la variante MTHFR c.677C>T en el riesgo de fisura labio-palatina en Chile. También se postuló una interacción genotipo materno-fetal que influye en la aparición de este defecto congénito, lo que aporta antecedentes para la comprensión de su compleja etiología genética en nuestro país.
A SHMT1 variant decreases the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile	Carlos Salamanca, Patricio González-Hormazábal, Andrea S. Recabarren, Pamela A. Recabarren, Roberto Pantoja, Noemi Leiva, Rosa Pardo y José Suazo	07 de noviembre del 2019, Chile.	Se realizo un estudio que demostró evidencia de la variante rs1979277 y fisura labio-palatina en la población chilena, donde el alelo A del gen SHMT1 mostró un efecto protector frente a este defecto congénito.
Maternal genotypes of folate/one-carbon metabolism gene variants and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate risk in Chile.	Verónica Inostroza, Carlos Salamanca, Andrea S Recabarren, Roberto Pantoja, Noemí Leiva y José Suazo.	31 de mayo del 2021, Chile.	Se realizo un estudio que propone que una menor actividad de la enzima FPGS reduce los niveles de folato intracelular materno y aumenta el riesgo de tener una descendencia con fisura labio-palatina.
Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis.	Rafael Blanco, Alicia Colombo y José Suazo	12 de junio del 2015, Chile	Se realizo un metaanálisis de ocho estudios individuales cuyos resultados apoyan la asociación entre la obesidad materna antes del embarazo y el riesgo de hendiduras orofaciales en la descendencia. Son necesarios más análisis para dilucidar mecanismo o mecanismos moleculares que expliquen estos resultados estadísticos.
Gene-gene interaction for nonsyndromic cleft lip with or	José Suazo, José Luis Santos, Alicia	13 de abril del 2018, Chile.	Se realizo un estudio en el cual se plantea que la interacción entre los genes TGFB3 y MSX1

without cleft palate T in Chilean case-parent trios.	Colombo, Rosa Pardo.		estaría asociada a la expresión de fisura labio-palatina, esto debido a que se ha comprobado que ambos se expresan de manera epistática en vías moleculares comunes dentro del desarrollo maxilofacial, en animales y humanos.
--	----------------------	--	--

Identificar la influencia de la nutrición en la fisura labio-palatina

En la tabla N°5 se agrupan 4 artículos seleccionados para identificar la función de los folatos en la fisura labio-palatina no sindrómica en Chile. En estos artículos se describe que el folato materno desempeña un papel importante en el desarrollo embrionario temprano normal, en modelos humanos y animales las deficiencias de folato durante las primeras etapas de gestación se asocian a defectos orofaciales en la descendencia (Ramírez-Chau et al., 2016).

Por otro lado, en Chile a partir del año 2000 se fortificó la harina con ácido fólico, esto se asoció con una disminución de la tasa de egresos hospitalarios por fisuras de labio, pero a un aumento de fisuras labio-palatinas, lo cual lleva a la hipótesis de que esta malformación ha sido permeable a los cambios ambientales que han ocurrido. Se cree que uno de los factores que podría estar implicado es la distribución del ácido fólico en los molinos de harina del país, en los cuales aún no se logran los niveles de homogenización deseados (Paulos et al., 2016).

También se ha planteado la hipótesis de una relación entre el gen FPGS y una consecuente disminución en la actividad de la enzima FPGS, la cual permite alcanzar niveles adecuados de folatos intracelulares, por lo que se plantea que unos niveles más bajos de folatos en las células de la madre pueden aumentar el riesgo de que su descendencia tenga fisura labio-palatina (Inostroza et al., 2021).

Por último, también se ha asociado la obesidad materna a la deficiencia de folatos y hierro, por lo tanto, se podría asociar esta condición a riesgo de que su descendencia presente malformaciones orofaciales (Blanco y otros, 2015).

Tabla N°5. Artículos seleccionados para identificar la influencia de la nutrición en la fisura labio-palatina.

Título del paper	Autores	País y fecha	Resultado principal
MTHFR c.677C>T is a risk factor for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile	Cristian Ramírez-Chau, Rafael Blanco, Alicia Colombo, Rosa Pardo y José Suazo	02 de Julio del 2016, Chile.	Se realizo un estudio de revisión que propone que el genotipo TT, variante MTHFR c.677C>T codifica una enzima que afectaría en el metabolismo del folato.
Fisuras labio-palatinas y fortificación de la harina con ácido fólico en Chile	Angélica Paulos, Paulina Pino, Gabriel Cavada, Carolina Lagos, Valentina Broussain y Andrea Hasbún	06 de Julio del 2016, Chile.	Se realizo un estudio exploratorio en el cual se analiza el efecto de la fortificación de las harinas a partir del año 2000 en Chile, demostrando la reducción de malformaciones del tubo neural, no así de fisuras labio-palatinas.
Maternal genotypes of folate/one-carbon metabolism gene variants and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate risk in Chile.	Verónica Inostroza, Carlos Salamanca, Andrea S Recabarren, Roberto Pantoja, Noemí Leiva y José Suazo.	31 de mayo del 2021, Chile	Se realizo un estudio que propone que una menor actividad de la enzima FPGS reduce los niveles de folato intracelular materno y aumenta el riesgo de tener una descendencia con fisura labio-palatina.
Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis.	Rafael Blanco, Alicia Colombo y José Suazo	12 de junio del 2015, Chile	Se realizo un estudio de revisión el cual propone que las concentraciones de glucosa en la obesidad se han asociado a una deficiencia de ciertos nutrientes, entre ellos folato y hierro

Describir la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile.

En la tabla N°6 se han agrupado 1 artículo seleccionado para describir la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile. En este artículo se describe un estudio realizado en la región de la Araucanía en Chile, que mostro una frecuencia de 14,1 x 10.000 recién nacidos vivos, siendo esta una de las malformaciones que ocupa la más alta incidencia con 14 x 10.000 recién nacidos vivos, esta prevalencia es similar a la reportada para Chile y por la OMS (Muñoz M. et al., 2022).

Tabla N°6. Artículos seleccionados para describir la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile.

Título del paper	Autores	Fecha	Resultado principal
Prevalencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de la región de la Araucanía.	Maribel Muñoz M., Carlos Kilchemmann F., Andrés Román N. y Bernardita Baeza W.	04 de diciembre del 2021, Chile.	Se realizó un estudio de revisión en el que se describe la prevalencia de algunas malformaciones congénitas en la región de la Araucanía de Chile, entre ellas la fisura labio-palatina, encontrándose como la tercera más prevalente con 14 x 10.000 recién nacidos vivos.

DISCUSIÓN

La fisura labio-palatina es una de las malformaciones congénitas más frecuentes a nivel mundial, según el análisis realizado de la literatura entre los años 2013 – 2023, se pudieron identificar distintitos factores de riesgo como genéticos, enfermedades maternas y causas nutricionales en Chile. Como ejemplo de los factores de riesgo genéticos podemos encontrar la interacción de los haplotipos para los genes BMP4 e IRF6 (Blanco et al., 2017) los cuales se encuentran involucrados en vías moleculares del desarrollo maxilofacial (Dixon et al., 2011). Existen factores de riesgo nutricionales, que se encuentran relacionados con los genéticos, donde se puede encontrar que la variante MTHFR c.677c>T codifica una enzima que afecta en el metabolismo del folato (Ramírez-Chau et al., 2016). Los folatos son micronutrientes esenciales para el correcto desarrollo embriológico y la expresión genética, un mecanismo crucial para el desarrollo normal del embrión (Lucock, 2000) cualquier alteración dentro del ciclo de los folatos puede conllevar el desarrollo de una malformación como lo es la fisura labio-palatina. La obesidad también es considerada un factor de riesgo, ya que se encuentra asociada al déficit de folatos y hierro (Blanco et al., 2015). Sin embargo, se ha demostrado que la fortificación de harinas con ácido fólico en Chile realizada a partir del año 2000 no previene la fisura labio-palatina (Paulos et al., 2016). En cuanto a prevalencia, se puede encontrar esta malformación como una de las terceras más prevalentes en la región de la Araucanía en Chile (Muñoz et al., 2022).

Con relación a la etiología de la fisura labio-palatina en Chile, esta parece depender del funcionamiento incorrecto de ciertos genes asociados con la morfogénesis facial en periodos embrionarios (Gaspar et al., 2002). Basándose en el análisis de haplotipos para marcadores de proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) y factor regulador de interferón 6 (IRF6), se demostró que cada haplotipo genético expresado como genotipo están asociados al desarrollo de fisura labial no sindrómica, con o sin compromiso del paladar (Watkins et al., 2014). La relación de cada haplotipo de BMP4 y IRF6, formados por los polimorfismos de nucleótido único (SNP) rs2855532 y rs762642 y rs2235375, rs2235375 y rs764093 correspondientemente, pueden formar tanto las variantes potencialmente causales como protectoras para fisura labial no sindrómica, con o sin compromiso del paladar. A su vez, estos genes interactúan en

la morfogénesis facial durante el proceso embrionario permitiendo la expresión de fisura labio-palatina en humanos (Blanco et al., 2017).

Por otro lado, se evaluó la asociación entre los SNPs de los genes implicados en la vía de síntesis de la S-adenosilmetionina (SAM), fundamental para la metilación del ADN durante la morfogénesis craneofacial, quien transforma a metionina las metiltransferasas dentro del proceso de síntesis de la SAM (Li et al., 1996). Estas variantes están asociadas con la aparición de fisura labio-palatina, siendo específicamente los SNPs rs10925239, rs10925254, y rs3768142 los responsables de esto. Además, se señala que aquellos portadores de una copia del alelo podrían contar con un efecto protector, duplicándose este efecto en aquellos que cuentan con dos alelos (Salamanca et al., 2020).

En conjunto, se encontró evidencia de la interacción entre un par de SNPs ubicados en los genes MSX1 (rs6446693) y TGFB3 (rs2268625) relacionados con el aumento del riesgo de fisura labio-palatina. La interacción de estos genes es fundamental ya que participan en el desarrollo maxilofacial, debido a que estos se expresan en vías moleculares comunes (Suazo et al., 2018). Estos marcadores, no son variantes codificantes o reguladoras y por ende al interactuar entre sí, se ve reflejada la presencia de mutaciones causales de fisura labio-palatina en la población chilena. Este proceso se debe a que cuando se bloquea la vía del factor de crecimiento epidérmico TGFB3^{-/-} en el cultivo del paladar, se restaura el patrón mesenquimal de expresión de MSX1 volviendo al desarrollo fisiológico del paladar (Suazo et al., 2018).

Con relación a la influencia de la nutrición en la fisura labio-palatina en Chile, se analizaron variantes comunes de los genes en el ciclo del folato y la retención intracelular de folatos (Stark et al., 2009), sugiriéndose que la alteración epigenética de estos puede explicar los patrones de expresión diferencial de genes relacionados con la división y diferenciación celular (Srivastava et al., 2019). Se analizó la enzima serina citoplasmática hidroximetiltransferasa (SHMT) la cual cumple con un efecto protector en la fisura labio-palatina, en la que podría existir variaciones, las que podrían influir en el riesgo de fisura labio-palatina. La razón de esto es debido a que la función de la proteína al disminuir su actividad aumentaría la concentración citoplasmática de folatos, cumpliendo un rol protector para fisuras labio-palatinas (Salamanca et al., 2019).

Conjuntamente se analizó la asociación de la variante funcional dentro del gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) c.677C>T. Se identificó que la interacción entre los genotipos maternos c.677C>T y el déficit en la ingesta materna de ácido fólico son un riesgo para el desarrollo de fisura labio-palatina (Ramírez-Chau et al., 2016). Con respecto a esta relación se descubrió que el genotipo materno influye en el riesgo fenotípico, definiéndose que c.677C>T se transmitía preferentemente de padres heterocigotos a la descendencia afectada. El genotipo fetal, al verse afectado por esta transferencia desde el genotipo materno, se alteraría sus propios niveles de folato circulante, potenciando así un déficit transplacentario y por consecuencia aumentando la probabilidad de que existan alteraciones del desarrollo maxilofacial, por lo que el alelo c.677C>T constituye un factor de riesgo de fisura labio-palatina para la población chilena (Ramírez-Chau et al., 2016). Por otro lado, el gen folipoliglutamato sintetasa humano (FPGS) codifica las isoformas citosólica y mitocondrial de la enzima FPGS, estas se unen entre si produciendo formas poliglutamadas de folatos, los que no pueden ser expulsadas al compartimento extracelular (Inostroza et al., 2021), la actividad de la FPGS es fundamental para la retención intracelular de folatos (Stark et al., 2009).

Con respecto a la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, se asoció una disminución de los egresos hospitalarios de las fisuras labio-palatinas de los menores de 1 año, cuantificándose en un 9% (Paulos et al., 2016). Cabe destacar que se señaló que esta disminución pudo deberse a un problema de registros, pero aun así se consideró la tasa de egresos hospitalarios como una buena aproximación a la incidencia de fisura labio-palatina. Es por esto que se definió como un hallazgo que requiere de mayor análisis el aumento de las fisuras de labio y paladar, proponiéndose como hipótesis que la malformación ha sido permeable a los cambios ambientales que han ocurrido en el periodo de 2004-2011, siendo estos principalmente la distribución del ácido fólico en los molinos de harina del país, los que presentaban niveles heterogéneos de este micronutriente (Paulos et al., 2016).

Con relación a la prevalencia de fisura labio-palatina en Chile, según los antecedentes del observatorio regional de salud y mortalidad de la Organización Panamericana de Salud, las malformaciones congénitas se encuentran en el segundo lugar de causa de mortalidad infantil por más de 20 años (Organización Panamericana de la Salud, 2015). La prevalencia de labio fisurado y/o fisura palatina varía según las distintas

etnias presentes en la población chilena, con cifras entre 0,7 hasta 1,1 casos por cada 1000 nacidos vivos, siendo ligeramente más prevalente en hombres que en mujeres (Prieto-Gómez et al., 2022). Las principales causas de muerte neonatal en Chile están dadas por las malformaciones congénitas, las anomalías cromosómicas, la prematuridad y la sepsis neonatal (Muñoz et al., 2022). Además, basándose en datos del Departamento de Estadísticas (DEIS) e Información en Salud y el Instituto Nacional de Estadística, se identifica la existencia de una disparidad en la mortalidad por malformaciones congénitas entre las distintas regiones de Chile (Dipierrri et al., 2015). Según los datos disponibles en el DEIS durante el año 2012, en la región de la Araucanía, la tasa de mortalidad por malformaciones congénitas fue de 6,2 x 100.000 habitantes. La prevalencia de malformaciones congénitas fue de 2,7% de los recién nacidos vivos, reportándose un total de 135 tipos de malformaciones congénitas. La prevalencia de malformaciones congénitas en relación al sistema nervioso central nos mostró una frecuencia en la fisura labio-palatina de 14,1 x 100.000 recién nacidos vivos, siendo esta una de las malformaciones que ocupa la más alta incidencia (Muñoz et al., 2022).

Respecto a las limitaciones que podrían existir en la presente revisión bibliográfica, se encontraron documentos que no eran de dominio público, por lo que su análisis se dificultaba por razones económicas, debido a la limitación al acceso fueron excluidos de la revisión bibliográfica.

También, existen limitaciones en relación a las bases de datos ya que muchas de estas son internacionales, principalmente en inglés y además muchas de las publicaciones son del Continente Europeo y Asiático, siendo así la minoría realizadas en Latinoamérica y en español, encontrándose pocos documentos realizados en Chile.

Aun así, con lo mencionado anteriormente, se puede recomendar en torno a los resultados obtenidos con la revisión bibliográfica, que los estudios respecto a esta patología sean actualizados periódicamente basados en evidencia científica relacionada a la fisura labio-palatina. Además, se sugiere considerar que en futuros estudios se analicen zonas geográficas específicas con características demográficas similares para así evitar variaciones según la raza de la población. Conjuntamente, es importante investigar más a fondo el impacto del ácido fólico sobre la fisura labio-

palatina y el impacto en su epidemiología, pues es una asociación que con los resultados obtenidos no está del todo clara aún. Además de las posibles interacciones ambientales, como la contaminación o la exposición a pesticidas o agentes teratogénicos, y el aumento en la aparición de esta malformación. Por último, también se aconseja realizar estudios para explicar el motivo de prevalencia de esta malformación con relación al sexo.

CONCLUSIONES

¿Cuáles son los factores de riesgo para fisura labio-palatina en Chile descritos en la literatura publicada entre los años 2013 y 2023?

Según la revisión bibliográfica realizada para poder determinar los factores de riesgo para fisura labio-palatina en Chile, se concluye la etiología de la fisura labio-palatina en Chile puede ser multifactorial, encontrándose dentro de las causas factores genéticos, nutricionales y maternos. Dentro de los factores de riesgo de carácter genético se pudo encontrar diversos genes involucrados, algunos de estos cumpliendo un papel protector como el MTR, SAM y SHMT1, por el contrario, los genes BMP4, IRF6, TGB3, MSX1, MTHFR, FPGS se encuentran relacionados en la expresión fenotípica de la fisura labio-palatina. Algunos de estos genes también se encuentran involucrados en el ciclo de los folatos, proceso fundamental para el correcto funcionamiento de los mecanismos de desarrollo embrionario, permitiendo la expresión de fisura labio-palatina en humanos.

Con respecto a la fortificación de harinas con ácido fólico y su relación con el desarrollo de fisura labio-palatina, a pesar de que no se encontraron cambios después de la fortificación, lo que podría explicarse con que aún no se logran las concentraciones de ácido fólico deseadas en la harina, la recomendación es seguir haciendo énfasis en la suplementación con ácido fólico no solo durante el embarazo, sino que también en un contexto preconcepcional, para así también poder prevenir esta y otro tipo de patologías como las del tubo neural.

En cuanto a la prevalencia se concluyó que esta malformación es una de las que más afecta a los recién nacidos a nivel mundial, sufriendo variaciones por raza o localización geográfica. En Chile tiene una prevalencia de 0,7 hasta 1,1 por 1000 recién nacidos vivos, variando según las etnias que se encuentren en la población. Esta patología se encuentra en el tercer lugar dentro de las malformaciones congénitas más frecuentes dentro de la región de la Araucanía, esto da cuenta sobre la importancia de tener una pesquisa temprana.

REFERENCIAS

- Adeyemo, W., James, O., & Butali, A. (2016). Cleft lip and palate: Parental experiences of stigma, discrimination, and social/structural inequalities. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 195. <https://doi.org/10.4103/2231-0746.200336>
- American Academy of Pediatric. (2019). Policy on the Management of Patients with Cleft Lip/Palate and Other Craniofacial Anomalies. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, 576–577.
- Blanco, R., Colombo, A., Pardo, R., & Suazo, J. (2017). Haplotype-based gene–gene interaction of bone morphogenetic protein 4 and interferon regulatory factor 6 in the etiology of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chilean population. *European Journal of Oral Sciences*, 125(2), 102–109. <https://doi.org/10.1111/eos.12332>
- Blanco, R., Colombo, A., & Suazo, J. (2015a). Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: A meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(8), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.05.017>
- Blanco, R., Colombo, A., & Suazo, J. (2015b). Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: A meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(8), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.05.017>
- Cordero, E., Martínez, G., Espinoza, I., & Pantoja, R. (2021). Estudio Retrospectivo de Fisuras Labio-Máxilo-Palatina en Chile, 12 Años de Seguimiento Retrospective Study of Cleft Lip and Palate in Chile, 12-Year Follow Up. *International Journal of Odontostomatology*, 15(1), 88–93.
- Dipierri, J. E., Acevedo, N. E., & Bronberg, Rubén A. (2015). Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997–2011. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 35(5), 380–387.
- Dixon, M. J., Marazita, M. L., Beaty, T. H., & Murray, J. C. (2011). Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 12, Issue 3, pp. 167–178). <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
- Ford, A., Tastets, M. E., & Cáceres, A. (2010). [TRATAMIENTO DE LA FISURA LABIO PALATINA-DRA. ALISON FORD M. Y COLS.]. 16–25.
- Gaspar, D. A., Matioli, S. R., Pavanello, R. C., Araújo, B. C., André, M., Steman, S., Otto, P. A., & Passos-Bueno, M. R. (2002). Evidence that BCL3 plays a role in the etiology of nonsyndromic oral clefts in Brazilian families. *Genetic Epidemiology*, 23(4), 364–374. <https://doi.org/10.1002/gepi.10189>
- Hlongwa, P., Levin, J., & Rispel, L. C. (2019). Epidemiology and clinical profile of individuals with cleft lip and palate utilising specialised academic treatment centres in South Africa. *PLoS ONE*, 14(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215931>
- Hsieh, S. T., & Woo, A. S. (2019). Pierre Robin Sequence. *Clinics in Plastic Surgery*, 46(2), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.010>
- Inchingolo, A. M., Fatone, M. C., Malcangi, G., Avantario, P., Piras, F., Patano, A., Di Pede, C., Netti, A., Ciocia, A. M., De Ruvo, E., Viapiano, F., Palmieri, G., Campanelli, M., Mancini, A., Settanni, V., Carpentiere, V., Marinelli, G., Latini, G., Rapone, B., ... Dipalma, G. (2022). Modifiable Risk Factors of Non-Syndromic Orofacial Clefts: A Systematic Review. In *Children* (Vol. 9, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/children9121846>

- Inostroza, V., Salamanca, C., Recabarren, A. S., Pantoja, R., Leiva, N., Pardo, R., & Suazo, J. (2021). Maternal genotypes of folate/one-carbon metabolism gene variants and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate risk in Chile. *European Journal of Oral Sciences*, 129(5), 1–8. <https://doi.org/10.1111/eos.12813>
- Lam, A. K., David, D. J., Townsend, G. C., & Anderson, P. J. (2010). Van der Woude syndrome: Dentofacial features and implications for clinical practice. *Australian Dental Journal*, 55(1), 51–58. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01178.x>
- Li, Y. N., Gulati, S., Baker, P. J., Brody, L. C., Banerjee, R., & Kruger, W. D. (1996). Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene. *Human Molecular Genetics*, 5(12), 1851–1858. <https://academic.oup.com/hmg/article/5/12/1851/656260>
- Lucock, M. (2000). Folic acid: Nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1–2), 121–138. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3027>
- Monasterio, Luís., Ford, Alison., & Tastets, M. E. (2016). FISURAS LABIO PALATINAS. TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(1), 14–21.
- Muñoz M., M., Kilchemmann F., C., Román N., A., & Baeza W., B. (2022). Prevalencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de la región de la Araucanía. *Andes Pediátrica*, 93(3), 383–391. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v93i3.3854>
- Organización Panamericana de la Salud. (2015, March 2). *Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas*. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
- Paulos, A., Pino, P., Cavada, G., Lagos, C., Broussain, V., & Hasbún, A. (2016). Fisuras labio-palatinas y fortificación de la harina con ácido fólico en Chile. *Revista Médica de Chile*, 144(8), 1012–1019.
- Prieto-Gómez, R., Carreño, A., Contreras, A., Garay, M., Labarca, I., Medina, R., Ottone, N., & Deppe, M. (2022). Fisura Labio Palatina. Revisión de la Literatura. *International Journal of Morphology*, 40(6), 1460–1465.
- Proffit, W., Fields, H., & Sarver, D. (2007). *Contemporary Orthodontics* (4th Edition). https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=1UJMrCGUKi0C&oi=fnd&pg=PT13&ots=GHaKkFwYQR&sig=k8YkdzauTA0Bb5ZAs6p647EOJC8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Ramírez-Chau, C., Blanco, R., Colombo, A., Pardo, R., & Suazo, J. (2016). MTHFR c.677C>T is a risk factor for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile. *Oral Diseases*, 22(7), 703–708. <https://doi.org/10.1111/odi.12533>
- Salamanca, C., González-Hormazábal, P., Recabarren, A. S., Recabarren, P. A., Pantoja, R., Leiva, N., Pardo, R., & Suazo, J. (2019). A SHMT1 variant decreases the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile. *Oral Diseases*, 26(1), 159–165. <https://doi.org/10.1111/odi.13229>
- Salamanca, C., González-Hormazábal, P., Recabarren, A. S., Recabarren, P. A., Pantoja, R., Leiva, N., Pardo, R., & Suazo, J. (2020). Genetic variants in S-adenosyl-methionine synthesis pathway and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile. *Pediatric Research*, 89(4), 1020–1025. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0994-3>

- Semer, N. B. (2001). *Practical plastic surgery for nonsurgeons*. Hanley & Belfus.
- Sepúlveda, G., Palomino, H., & Cortés, J. (2008). Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 30(1), 17–25.
- Srivastava, A. C., Thompson, Y. G., Singhal, J., Stellern, J., Srivastava, A., Du, J., O'Connor, T. R., & Riggs, A. D. (2019). Elimination of human folypolyglutamate synthetase alters programming and plasticity of somatic cells. *FASEB Journal*, 33(12), 13747–13761. <https://doi.org/10.1096/fj.201901721R>
- Stark, M., Wichman, C., Avivi, I., & Assaraf, Y. G. (2009a). Aberrant splicing of folypolyglutamate synthetase as a novel mechanism of antifolate resistance in leukemia. *The American Society of Hematology*, 113(18), 4362–4369. <https://doi.org/10.1182/blood-2008>
- Stark, M., Wichman, C., Avivi, I., & Assaraf, Y. G. (2009b). Aberrant splicing of folypolyglutamate synthetase as a novel mechanism of antifolate resistance in leukemia. *The American Society of Hematology*, 113(18), 4362–4369. <https://doi.org/10.1182/blood-2008>
- Suazo, J., Santos, J. L., Colombo, A., & Pardo, R. (2018). Gene-gene interaction for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chilean case-parent trios. *Archives of Oral Biology*, 91, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.009>
- Sullivan, K. E. (2019). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunological Reviews*, 287(1), 186–201. <https://doi.org/10.1111/imr.12701>
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., & Singh, H. (2020). Cleft of lip and palate: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(6), 2621. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_472_20
- Walker, N. J., Anand, S., & Podda, S. (2023). *Cleft Lip*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489249/>
- Watkins, S. E., Meyer, R. E., Strauss, R. P., & Aylsworth, A. S. (2014). Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clinics in Plastic Surgery*, 41(2), 149–163. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.003>

ANEXOS

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN

1. Identificación del autor.

Nombre (s): Sofía Belén Marabolí González Dirección: Pasaje cerro la cárcel #494 Peñaflor Teléfono: 932420510 Email: sofiamarabolig@gmail.com
Nombre (s): Javiera Francisca Oyarce León Dirección: Guanguali Norte #242, Condominio Los Paltos Casa E, Rengo Teléfono: 941592033 Email: javi.oyarcel@gmail.com
Nombre (s): Javiera Paz Catalán Julio Dirección: Avda. España 106, departamento 32, Santiago Centro Teléfono: 964561761 Email: javi.pzc@gmail.com

2. Identificación del Trabajo de Titulación.

Título: Factores de riesgo para fisura labio-palatina en Chile: revisión bibliográfica entre los años 2013 - 2023

Facultad: Ciencias para el cuidado de la salud.

Carrera: Obstetricia y matronería.

Título o grado al que opta: Licenciado en obstetricia y matronería.

Profesor guía: Mg. Sergio Felipe Jara Rosales.

Fecha de entrega: 17 de Noviembre del 2023

3. A través del presente formulario se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Autorizo su publicación (marcar con una X según corresponda).	
<input checked="" type="checkbox"/>	Inmediata.
<input type="checkbox"/>	Desde esta fecha: _____ (mes/año).
<input type="checkbox"/>	NO autorizo su publicación completa, solo resumen y metadatos.

Nombre, firma y Rut autor (es).

Sofía Marabolí González
20.637.953-7

Javiera Oyarce León
20.323.570-4

Javiera Catalán Julio
20.361.182-K

