

Investigación en Fisuras Faciales. Quo Vadis España?

Investigation in Facial Fissures. Quo Vadis Spain?

Elena Martínez-Sanz^{1,2}; Estela Maldonado^{1,2}; Laura González-Ramos¹ & Irene Paradas-Lara^{2,3}

MARTÍNEZ-SANZ, E.; MALDONADO, E.; GONZÁLEZ-RAMOS, L. & PARADAS-LARA, I. Investigación en fisuras faciales. Quo vadis España? *Int. J. Morphol.*, 41(2):343-348, 2023.

RESUMEN: Las fisuras orofaciales representan un grupo heterogéneo de malformaciones congénitas que afectan a distintas estructuras de la cavidad oral y de la cara. Globalmente, los bebés con estos trastornos presentan una mayor morbilidad y mortalidad a lo largo de su vida en comparación con individuos no afectados. Por ello, los avances en la investigación biomédica resultan ineludibles. Así, el objetivo general de este trabajo fue llevar a cabo una revisión bibliográfica para analizar narrativamente los 10 principales estudios primarios sobre fisuras orofaciales llevados a cabo en España, publicados del 2018 hasta la actualidad. Según esto, a nivel institucional, destaca la Universidad Complutense de Madrid (UCM) con cuatro artículos publicados por el grupo de investigación UCM 920202. También sobresale la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, con tres artículos relacionados con diferentes aspectos de la personalidad y la calidad de vida de los pacientes fisurados, así como otras muchas variables cognitivo-emocionales. En relación con la Universidad de Valencia, encontramos dos artículos llevados a cabo en amplias muestras de pacientes con fisuras. Por último, en Barcelona resulta destacable un estudio observacional sobre problemas otorrinolaringológicos en pacientes operados de fisura palatina. En conclusión, si bien en los últimos años se han publicado varios artículos sobre distintos aspectos relacionados con las fisuras, aún queda mucho trabajo por hacer. España debería seguir potenciando proyectos con líneas de trabajo centradas en estas alteraciones del desarrollo craneofacial. Se necesitan estudios amplios, multicéntricos y colaborativos, para ahondar en los mecanismos etiológicos y, en última instancia, en las posibles herramientas para su prevención. Del mismo modo, se necesitan ayudas para dilucidar mejor las cuestiones relacionadas con los tratamientos en todas las dimensiones de la salud, preferentemente a partir de ensayos clínicos controlados aleatorizados, que faciliten la traslación de conocimientos y su accesibilidad universal dentro del sistema sanitario público español.

PALABRAS CLAVE: Fisuras orofaciales; Fisura labial; Fisura palatina; Investigación; España.

INTRODUCCIÓN

Las fisuras orofaciales representan un grupo heterogéneo de malformaciones congénitas que afectan a distintas estructuras de la cavidad oral y de la cara (Nasreddine *et al.*, 2021). Globalmente, las estimaciones de incidencia oscilan entre uno de cada 500 y uno de cada 1.000 recién nacidos vivos, aunque las cifras varían sustancialmente entre áreas geográficas, grupos étnicos y tipos de fisura (Massenburg *et al.*, 2021).

Anatómicamente, las fisuras faciales involucran esencialmente al paladar y/o al labio superior, pudiéndose extender hasta la región nasal en mayor o menor medida. Por ello, aunque existen múltiples clasificaciones, normalmente se dividen en dos grupos: 1) fisura palatina aislada y 2) fisura la-

bial, asociada o no a fisura de paladar (fisura labiopalatina *versus* fisura labial sola). Por otro lado, en función del grado de afectación, también pueden ser unilaterales *vs.* bilaterales y completas *vs.* incompletas (Mossey *et al.*, 2009). Clínicamente, la fisura labial sola supone un 15 % del conjunto de este tipo de anomalías, mientras que las fisuras labiopalatinas combinadas suponen alrededor de un 45 % y la fisura palatina aislada el 40 % restante (Vyas *et al.*, 2020). Además, las fisuras labiales y las labiopalatinas ocurren con más frecuencia y mayor gravedad en varones, siendo las unilaterales más frecuentes que las bilaterales, con una proporción de 4:1, con preferencia por el lado izquierdo (70 % de los casos, aproximadamente). Por el contrario, la fisura palatina aislada es más frecuente en las niñas (Cobourne, 2012).

¹ Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Ciudad Universitaria, 28040 Madrid, España.

² Grupo de Investigación UCM 920202.

³ Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid (UCM), C/ Arcos de Jalón, 118, 28037, Madrid, España.

Tradicionalmente, la mayoría de los casos de fisuras faciales se detectan al nacer, a excepción de algunas formas menores que pueden pasar inadvertidas en un primer momento (Agbenorku, 2013). No obstante, cada vez es más frecuente el diagnóstico prenatal a partir de las exploraciones ecográficas desde el segundo trimestre del embarazo. De hecho, la Sociedad Internacional de Ecografía en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) recomienda la evaluación de la cara del feto, que debe incluir la valoración de ambas órbitas y la boca, incidiendo en la región del labio superior y la nariz. Además, si técnicamente es posible, se recomienda la exploración del perfil facial en el plano mediano, ya que proporciona importantes pistas para el diagnóstico de las fisuras labiales bilaterales (Salomon *et al.*, 2011; Salomon *et al.*, 2022).

Dependiendo de si las fisuras se presentan asociadas o no a otras alteraciones, se clasifican como 1) sindrómicas y 2) aisladas no sindrómicas. Actualmente, en la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) aparecen más de 500 síndromes mendelianos relacionados con las fisuras orofaciales. No obstante, son más habituales las formas 'no sindrómicas'. En cualquier caso, la etiología es compleja y aún queda mucho por conocer (Nasreddine *et al.*, 2021). Determinar de la forma más certera posible el riesgo relativo de factores ambientales -como el tabaquismo, el consumo de alcohol y los factores dietéticos-, en función de los factores genéticos, será crucial para el avance de futuras medidas preventivas (Mossey *et al.*, 2009).

El desarrollo embrionario de la cabeza implica la interacción entre varias poblaciones celulares, así como la coordinación de múltiples vías de transducción. El fracaso en cualquiera de los mecanismos implicados puede conllevar defectos como las fisuras faciales. Por tanto, para entender su patogenia resulta fundamental comprender el proceso del desarrollo craneofacial normal (Reynolds *et al.*, 2020).

En humanos, entre la 4ª y la 12ª semana de gestación, se forman el labio, el paladar, la nariz y la cavidad oral. Así, el inicio de la migración de células de la cresta neural resulta fundamental en la formación de las prominencias faciales y de los arcos faríngeos, jugando un papel fundamental en el desarrollo tridimensional del rostro. En efecto, la mayoría de los tejidos esqueléticos y conectivos de la cara son derivados de estas células (Cordero *et al.*, 2011).

Inicialmente, alrededor de la cavidad oral primitiva (estomodeo) los cinco primordios faciales que se distinguen son, cranealmente, el proceso frontonasal y, a los lados y por debajo, cuatro estructuras derivadas del primer

arco faríngeo: los procesos maxilares (bilaterales) y los procesos mandibulares (inicialmente bilaterales, aunque más adelante se fusionan en el plano mediano). Al comienzo de la 5ª semana, las placodas nasales surgen en las regiones laterales del proceso frontonasal, y más adelante los procesos nasales mediales y laterales (Nasreddine *et al.*, 2021). De la fusión de los procesos nasales mediales se formará la punta de la nariz, la columela y el surco nasolabial, además del filtrum, el tubérculo y el frenillo del labio superior, así como el paladar primario. Por su parte, el proceso nasal lateral formará el ala de la nariz, contribuyendo también a formar el conducto nasolagrimal (Murillo-Rincón & Kaucka, 2020). Para ello, al final de la 6ª semana éste se fusiona con el proceso maxilar del lado correspondiente, estableciéndose una continuidad entre la región alar de la pirámide nasal y la región geniana. Asimismo, la continuidad del labio superior se produce, hacia la 9ª semana, al fusionarse también los procesos maxilares con los procesos nasales mediales (Ranly, 2000).

La morfogénesis del paladar secundario se inicia con el desarrollo de los procesos palatinos que aparecen, en sentido anteroposterior, en las paredes laterales de la cavidad oronasal. A medida que crecen, se disponen verticalmente a ambos lados de la lengua. Hacia la 8ª semana de la gestación, los procesos palatinos se repositionan progresivamente en el plano horizontal, quedando finalmente sobre el dorso de la lengua (Ferguson, 1988). El contacto en el plano mediano de ambos procesos palatinos ocurre en la región anterior, cerca del margen posterior del paladar primario, en la región del futuro foramen incisivo, desde donde progresa posteriormente. Finalmente, para formar un paladar completo, los procesos palatinos también han de unirse, anteriormente, con el paladar primario (Ferguson, 1988). A nivel de las cavidades nasales en formación, también ocurre un proceso de fusión entre los procesos palatinos y el margen inferior del tabique nasal, excepto en la región más posterior, donde el paladar blando y la úvula permanecen libres. La fusión entre el tabique nasal y los procesos palatinos comienza en la parte anterior, durante la 9ª semana del desarrollo, y finaliza posteriormente, alrededor de la semana 12ª. Una vez que se completa la fusión de los primordios embrionarios, las células mesenquimales se diferencian para formar los elementos esqueléticos y musculares correspondientes (Nasreddine *et al.*, 2021).

El fracaso total o parcial de cualquiera de los mecanismos involucrados en el desarrollo de estas estructuras conllevará la aparición de los distintos tipos de fisuras. Debido al decalaje entre la formación del labio y la del paladar, los periodos críticos son ligeramente distintos, lo que podría explicar las variaciones de los fenotipos clínicos (Mossey *et al.*, 2009).

Aunque el acceso a la atención médica ha aumentado en las últimas décadas, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, la calidad de la atención sanitaria a los pacientes fisurados sigue variando sustancialmente a nivel mundial (Swanson, 2021). En los entornos más favorables, una vez diagnosticados, la atención a los bebés fisurados -y a sus familias- se aborda con un enfoque típicamente multidisciplinar, extendiéndose el seguimiento hasta la edad adulta (Mossey *et al.*, 2009). Por lo general, en los tratamientos intervienen médicos de distintas especialidades quirúrgicas (pediátrica, plástica y reparadora, maxilofacial y neurocirugía), además de anestesiistas, otorrinolaringólogos, pediatras, foniatras, logopedas, odontoestomatólogos, psicólogos y personal de enfermería, entre otros.

Globalmente, los niños con estos trastornos presentan una mayor morbilidad y mortalidad a lo largo de su vida en comparación con individuos no afectados. Adicionalmente a las alteraciones físicas en el paciente, este tipo de malformaciones pueden conllevar importantes dificultades psicológicas y socioeconómicas, tanto en el paciente como en las familias, reduciendo su calidad de vida (Massenburg *et al.*, 2021). Por ello, los avances en la investigación biomédica, en cualquiera de los aspectos relacionados con las fisuras, resultan ineludibles. De hecho, los progresos de las últimas décadas han permitido, sin duda, innumerables logros, pero aún queda mucho trabajo por hacer en este ámbito científico.

Por ello, el objetivo general de este trabajo fue llevar a cabo una revisión bibliográfica para analizar narrativamente los principales estudios primarios sobre fisuras orofaciales llevados a cabo en España y que hayan sido publicados del 2018 hasta la actualidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión bibliográfica, con síntesis narrativa de los resultados, de las investigaciones primarias más importantes sobre cualquier aspecto relacionado con las fisuras orofaciales -llevadas a cabo exclusivamente en instituciones españolas- y que hayan sido publicadas en los últimos 5 años en revistas indexadas (desde 2018 hasta la actualidad).

Criterios de elegibilidad y fuentes de información: Estudios de investigación primaria originales, publicados en inglés o en castellano, entre el 1 de enero de 2018 y el 20 de noviembre de 2022. Las publicaciones en forma de 'revisión' (incluyendo 'revisiones sistemáticas' y 'metaanálisis'), 'reportes de casos', así como otro tipo de artículos tipo 'car-

tas al editor', fueron excluidas de este trabajo. La búsqueda se llevó a cabo a través de Medline (PubMed) y de la Web of Science, puesto que en ambos casos sus motores de búsqueda permiten filtrar los resultados en función de la filiación. Además, por decisión consensuada de todos los autores de este trabajo, sólo consideramos los 10 artículos más relevantes -a nuestro juicio- y con adscripción exclusiva a instituciones españolas.

Estrategias de búsqueda: Medline (PubMed) | ("2018"[Date - Publication]: "2022"[Date - Publication]) AND (cleft lip[Title/Abstract]) OR (cleft palate[Title/Abstract]) OR (cleft lip and palate[Title/Abstract]) OR (orofacial clefts[Title/Abstract]) AND (Spain[Affiliation]). Web of Science | Spain (Address) AND 2018-2022 (Year Published) AND orofacial clefts OR cleft lip OR cleft palate (Topic)

El proceso de búsqueda y selección de los estudios fue realizado, independientemente, por los cuatro investigadores autores de este trabajo, consensuándose después los resultados entre todos. Primero se realizó un cribado en función del título y el resumen de los artículos, revisando inicialmente todos como potencialmente elegibles. Finalmente, se seleccionaron sólo 10 documentos que cumplían todos los criterios mencionados anteriormente y se leyeron los textos completos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A nivel institucional, destaca la Universidad Complutense de Madrid (UCM) con cuatro artículos publicados por el grupo de investigación UCM 920202 en 'Desarrollo del Paladar y Fisura Palatina. Desarrollo Craneofacial'. El más reciente de ellos (Viñas *et al.*, 2022), supone un estudio multicéntrico en colaboración con ocho hospitales. Esta investigación, publicada en la revista *Scientific Reports*, analiza la situación actual de 83 pacientes adultos que nacieron con algún tipo de fisura y la compara con un grupo control formado por 71 estudiantes. En este artículo se ponen de relieve las importantes alteraciones del crecimiento descritas en pacientes fisurados (Viñas *et al.*, 2022). Para tratar de examinar la morfología y las dimensiones craneofaciales y palatinas, los pacientes del estudio fueron clasificados en 4 grupos: 1) fisuras labiales solas; 2) fisuras labiopalatinas unilaterales; 3) fisuras labiopalatinas bilaterales; y 4) fisuras palatinas aisladas. Conjuntamente, los análisis estadísticos de todas las mediciones mostraron importantes alteraciones craneofaciales en los cuatro grupos, salvo en el que estaba formado exclusivamente por fisuras labiales aisladas, donde éstas eran mucho menores. Es más, los autores constatan

que las alteraciones observadas afectaban directamente a la apariencia facial. No obstante, las más graves sólo se referían al grupo con fisuras labiopalatinas bilaterales. Por tanto, los autores concluyeron que las características y el tipo de fisura parecen ser los principales factores determinantes de las alteraciones del crecimiento craneofacial a largo plazo (Viñas *et al.*, 2022).

Los otros tres artículos filiados en la UCM se corresponden con estudios llevados a cabo por el mismo grupo de investigación, pero -al contrario que el anterior- son trabajos enmarcados en las ciencias básicas que utilizan ratones como animales de experimentación (Maldonado *et al.*, 2021; López-Gordillo *et al.*, 2019; Maldonado *et al.*, 2018). Globalmente, los trabajos del grupo de investigación de la Complutense han contribuido a demostrar el papel crucial que juega el factor de crecimiento transformador beta 3 (TGF- β_3 , por sus siglas en inglés) en el cierre del paladar. Sin esta proteína el 100 % de los ratones mutados para el gen que la sintetiza desarrollan fisura palatina. Además, en colaboración con la Universidad CEU-San Pablo de Madrid, también han contribuido a perfilar la importancia del ácido fólico (una vitamina del grupo B) en la alimentación de las madres gestantes para la prevención de las fisuras y otras malformaciones craneofaciales en ratones. En efecto, demostraron que la administración a largo plazo de una dieta materna carente de ácido fólico causa distintas alteraciones del desarrollo, incluidos fracasos en todos los mecanismos por los que se produce el cierre del paladar. Por otro lado, la administración de una dieta suplementada con ácido fólico a las hembras gestantes de ratones mutantes negativos para TGF- β_3 reduce de forma significativa las fisuras que presentan las crías al nacer (Maldonado *et al.*, 2021; López-Gordillo *et al.*, 2019; Maldonado *et al.*, 2018).

Continuando con la Comunidad de Madrid, recientemente se han publicado tres importantes trabajos, filiados en la Universidad Rey Juan Carlos, sobre diferentes aspectos de la personalidad y la calidad de vida de los pacientes fisurados, así como otras muchas variables cognitivo-emocionales (Ruiz-Guillén *et al.*, 2021a; 2021b; 2022). Por ello, en uno de los estudios el objetivo consistió en explorar una nueva adaptación en los cuestionarios estándar de calidad de vida (CV), que permita una comparación del estado previo y posterior al tratamiento, encontrando resultados satisfactorios que hacen que puedan utilizarse también en los pacientes más jóvenes (Ruiz-Guillén *et al.*, 2022). En otro de los estudios, el objetivo fue medir la CV a partir de la percepción del cambio que suponen los diferentes tratamientos quirúrgicos y de ortodoncia a los que estos pacientes se someten desde la primera infancia, y si el sexo y la edad influyen en las distintas variables de resultados (Ruiz-Guillén *et al.*, 2021a). Así, considerando varios aspectos de salud

física, psicológica y social, los autores hicieron una evaluación doble y encontraron diferencias estadísticamente significativas en la percepción actual en comparación con la percepción retrospectiva antes de los tratamientos, con mejoras en todos los casos. Por tanto, se muestran resultados acerca de las mejoras que suponen, en términos de CV, los tratamientos recibidos, sobre todo en aspectos de salud física. No obstante, este trabajo pone de relevancia que estos pacientes necesitan intervenciones personalizadas con un mayor carácter preventivo y con enfoques holísticos en todas las dimensiones biopsicosociales (Ruiz-Guillén *et al.*, 2021a). Por su parte, en un tercer estudio, estos mismos investigadores se propusieron analizar variables de personalidad (con un modelo de cuestionario tipo 'Big Five': energía, afabilidad, tesón, apertura mental y estabilidad emocional) y otros aspectos cognitivo-emocionales del grupo de pacientes fisurados en comparación con el grupo control, en un modelo de estudio transversal con datos recogidos a partir de distintos cuestionarios autoadministrados, en un periodo de 2 años, que iban siendo recopilados durante las revisiones dentales del centro de salud. Aunque los niños fisurados mostraron algunas fortalezas con respecto a los controles, también mostraron niveles más altos de alexitimia y factores de riesgo en diferentes dimensiones de la personalidad (Ruiz-Guillén *et al.*, 2021b).

En relación con la Universidad de Valencia, hemos encontrado dos trabajos llevados a cabo en amplias muestras de pacientes con fisuras faciales. En primer lugar, un estudio retrospectivo en 212 sujetos en el que se evaluaron y compararon las morfologías cefalométricas craneofaciales de diferentes tipos de fisuras agrupadas en cuatro categorías (López-Giménez *et al.*, 2018a). Así, los autores determinaron que las fisuras labiopalatinas unilaterales (UCLP) se asociaron con un patrón de crecimiento dolicofacial, con clase III esquelética. Por su parte, las fisuras labiopalatinas bilaterales (BCLP) se correspondieron con un patrón de crecimiento mesofacial y clase I esquelética. La fisura palatina aislada también se asoció con un patrón de crecimiento mesofacial, pero con clase III esquelética, y la fisura labial sola se asoció con un patrón de crecimiento braquifacial y clase I esquelética (López-Giménez *et al.*, 2018a). Paralelamente, un segundo trabajo de estos mismos autores caracterizó y comparó los códigos de agenesia dental y su prevalencia en una población de pacientes con fisuras labiopalatinas. Así, la prevalencia de agenesia fue de 50,6 y 51,7 % para los pacientes con UCLP y BCLP, respectivamente (López-Giménez *et al.*, 2018b).

Cambiando de cuestiones y de institución, resulta destacable un estudio observacional, de tipo transversal, sobre problemas otorrinolaringológicos en pacientes operados de fisura palatina, llevado a cabo en el Hospital Univer-

sitario Vall d'Hebron (García-Vaquero *et al.*, 2018). Los autores se enfocaron en determinar si el grado/severidad de la fisura palatina que presentaban los pacientes, o el número de tubos de ventilación que habían necesitado para su tratamiento, podían asociarse con anomalías de la membrana timpánica, pérdidas auditivas o problemas en el habla. Este estudio puso de relieve que, aunque la colocación de tubos de ventilación timpánica se acompañó de un aumento en la tasa de otitis crónicas del oído medio, se requiere más investigación para clarificar si ello puede deberse a la cantidad de tubos o es intrínseco a la propia patología ótica, puesto que no parece que el manejo con tubos de timpanostomía suponga mejoras en el habla, la audición o las anomalías de la membrana timpánica (García-Vaquero *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

La complejidad de las malformaciones congénitas englobadas como fisuras faciales conlleva siempre el abordaje multidisciplinar de este tipo de pacientes. Si bien en los últimos 5 años se han publicado varios trabajos de investigación primaria sobre distintos aspectos relacionados con las fisuras, aún queda mucho trabajo por hacer dentro de este amplio campo científico. España, como país desarrollado de altos ingresos, debería seguir potenciando proyectos con líneas de trabajo centradas en estas alteraciones del desarrollo craneofacial. Se necesitan estudios amplios, multicéntricos y colaborativos, para ahondar en los mecanismos etiológicos y, en última instancia, en las posibles herramientas para su prevención. Del mismo modo, se necesitan ayudas para dilucidar mejor las cuestiones relacionadas con los tratamientos del paciente fisurado en todas las dimensiones de la salud, preferentemente a partir de ensayos clínicos controlados aleatorizados, que faciliten la traslación de conocimientos y su accesibilidad universal dentro del sistema sanitario público español.

MARTÍNEZ-SANZ, E.; MALDONADO, E.; GONZÁLEZ-RAMOS, L. & PARADAS-LARA, I. Investigación in facial fissures. Quo Vadis Spain? *Int. J. Morphol.*, 41(2):343-348, 2023.

SUMMARY: Orofacial clefts represent a heterogeneous group of congenital malformations affecting different structures of the oral cavity and face. Overall, infants with these disorders have a higher lifetime morbidity and mortality compared to unaffected individuals. Therefore, advances in biomedical research are unavoidable. Thus, the overall objective of this work was to conduct a literature review to narratively analyse the 10 main primary studies on orofacial clefts carried out in Spain, published from 2018 to date. According to this review, at an institutional level, the Complutense University of Madrid (UCM) is notable with 4

articles published by the UCM 920202 research group. The Rey Juan Carlos University of Madrid also stands out, with three papers related to different aspects of the personality and quality of life of cleft patients, as well as many other cognitive-emotional variables. In relation to the University of Valencia, we found two studies carried out on large samples of cleft patients. Finally, in Barcelona, an observational study on otorhinolaryngological problems in cleft palate patients is noteworthy. In conclusion, although several studies have been published in recent years on different aspects related to clefts, there is still much work to be done. Spain should craniofacial development. Large, multicenter and collaborative studies are needed to delve deeper into the aetiological mechanisms and, ultimately, into the possible tools for their prevention. Similarly, support is needed to better elucidate questions related to treatments in all dimensions of health, preferably randomised controlled clinical trials, which facilitate the transfer of knowledge and its universal accessibility within the Spanish public health system.

KEY WORDS: Orofacial clefts; Cleft lip; Cleft palate; Research; Spain.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA. Los autores declaran que este trabajo es original y cumple con los requisitos de la AMQE. Todos los autores aprueban la versión final de este manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERESES. Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con este trabajo.

DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS. Los datos de las búsquedas bibliográficas y de la selección de artículos están disponibles a través del 'autor de correspondencia'.

AGRADECIMIENTOS. A la Academia Médico-Quirúrgica Española (AMQE), por considerar este trabajo para su premio anual (Curso 2022).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agbenorku, P. Orofacial Clefts: A Worldwide Review of the Problem. *ISRN Plast. Surg.*, 2013:348465, 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/348465>
- Cobourne, M.T. *Cleft lip and palate epidemiology, aetiology and treatment*. London, Karger Medical and Scientific Publishers, 2012. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02108-0>
- Cordero, D. R.; Brugmann, S.; Chu, Y.; Bajpai, R.; Jame, M. & Helms, J. A. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am. J. Med. Genet. A*, 155A(2):270-9, 2011. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33702>
- Ferguson M. W. Palate development. *Development*, 103Suppl:41-60, 1988. <https://doi.org/10.1242/dev.103.Supplement.41>
- García-Vaquero, C.; Mir, C.; Graterol, D.; Ortiz, N.; Rochera-Villach, M. I.; LLeonart, M. E. & Lorente, J. Otologic, audiometric and speech findings in patients undergoing surgery for cleft palate. *BMC Pediatr.*, 18(1):350, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1312-7>

- López-Gordillo, Y.; Maldonado, E.; Nogales, L.; Del Río, A.; Barrio, M. C.; Murillo, J.; Martínez-Sanz, E.; Paradas-Lara, I.; Alonso, M. I.; Partearroyo, T. & Martínez-Álvarez, C. Maternal folic acid supplementation reduces the severity of cleft palate in Tgf-b3 null mutant mice. *Pediatr. Res.*, 85(4):566-73, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0267-6>
- López-Giménez, A., Silvestre-Rangil, J., Silvestre, F. J., & Paredes-Gallardo, V. Craniofacial cephalometric morphologies in different cleft types: a retrospective cross-sectional study of 212 patients. *Oral Radiol.*, 34(2):127-35, 2018a. <https://doi.org/10.1007/s11282-017-0290-z>
- López-Giménez, A.; Silvestre-Rangil, J.; Silvestre, F. J. & Paredes-Gallardo, V. Tooth agenesis code (TAC) in complete unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Odontology*, 106(3):257-65, 2018b. <https://doi.org/10.1007/s10266-017-0332-3>
- Maldonado, E.; López, Y.; Herrera, M.; Martínez-Sanz, E.; Martínez-Álvarez, C. & Pérez-Miguelsanz, J. Craniofacial structure alterations of foetuses from folic acid deficient pregnant mice. *Ann. Anat.*, 218:59-68, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.02.010>
- Maldonado, E.; Martínez-Sanz, E.; Partearroyo, T.; Varela-Moreiras, G. & Pérez-Miguelsanz, J. Maternal folic acid deficiency is associated to developing nasal and palate malformations in mice. *Nutrients*, 13(1):251, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13010251>
- Massenburg, B. B.; Hopper, R. A.; Crowe, C. S.; Morrison, S. D.; Alonso, N.; Calis, M.; Donkor, P.; Kreshanti, P.; Yuan, J. & Global Burden of Disease 2017 Orofacial Clefting Collaborators. Global burden of orofacial clefts and the world surgical workforce. *Plast. Reconstr. Surg.*, 148(4):568e-80e, 2021. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000008334>
- Mossey, P. A.; Little, J.; Munger, R. G.; Dixon, M. J. & Shaw, W. C. Cleft lip and palate. *Lancet*, 374(9703):1773-85, 2009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)
- Murillo-Rincón, A. P. & Kaucka, M. Insights into the complexity of craniofacial development from a cellular perspective. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8:620735, 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.620735>
- Nasreddine, G.; El Hajj, J. & Ghassibe-Sabbagh, M. Orofacial clefts embryology, classification, epidemiology, and genetics. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 787:108373, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108373>
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), 2022. disponible en: <https://omim.org/>
- Ranly, D. M. Craniofacial growth. *Dent. Clin. North Am.*, 44(3):457-v, 2000.
- Reynolds, K.; Zhang, S.; Sun, B.; Garland, M. A.; Ji, Y. & Zhou, C. J. Genetics and signaling mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Res.*, 112(19):1588-634, 2020. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1754>
- Ruiz-Guillén, A.; Suso-Ribera, C.; Romero-Maroto, M.; Gallardo, C. & Peñacoba, C. Perception of quality of life by children and adolescents with cleft lip/palate after orthodontic and surgical treatment: gender and age analysis. *Prog. Orthod.*, 22(1):10, 2021a. <https://doi.org/10.1186/s40510-021-00354-8>
- Ruiz-Guillén, A.; Olmo, M. J. G.; Puente, C. P. & Maroto, M. R. Personality and cognitive-emotional variables in spanish children and adolescents with and without cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 58(7):872-80, 2021b. <https://doi.org/10.1177/1055665620965114>
- Ruiz-Guillén, A.; Suso-Ribera, C.; Romero-Maroto, M.; Gallardo, C. & Peñacoba, C. Adaptation of the quality of life adolescent cleft questionnaire for spanish children and adolescents with cleft lip and/or palate. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 32(2):157-68, 2022. <https://doi.org/10.1111/ipd.12840>
- Salomon, L. J.; Alfirevic, Z.; Berghella, V.; Bilardo, C.; Hernandez-Andrade, E.; Johnsen, S. L.; Kalache, K.; Leung, K. Y.; Malingier, G.; Munoz, H.; Prefumo, F.; Toi, A.; Lee, W. & ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 37(1):116-26, 2011. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>
- Salomon, L. J.; Alfirevic, Z.; Berghella, V.; Bilardo, C. M.; Chalouhi, G. E.; Da Silva Costa, F.; Hernandez-Andrade, E.; Malingier, G.; Munoz, H.; Paladini, D.; Prefumo, F.; Sotiriadis, A.; Toi, A. & Lee, W. ISUOG Practice guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 59(6):840-56, 2022. <https://doi.org/10.1002/uog.24888>
- Swanson J. W. Discussion: Global burden of orofacial clefts and the world surgical workforce. *Plast. Reconstr. Surg.*, 148(4):581e-2e, 2021. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000008335>
- Viñas, M. J.; Galiotto-Barba, F.; Cortez-Lede, M. G.; Rodríguez-González, M. Á.; Moral, I.; Delso, E.; González-Meli, B.; Lobo, F.; López-Cedrún, J. L.; Neagu, D.; Garatea, J.; Garatea, A.; Berenguer, B.; Lorca-García, C.; Delgado, M. D.; Martí, E.; Gutiérrez, J. M.; Hernández, C.; Murillo-González, J.; Martínez-Álvarez, C. & Martínez-Sanz, E. Craniofacial and three-dimensional palatal analysis in cleft lip and palate patients treated in Spain. *Sci. Rep.*, 12(1):18837, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23584-0>
- Vyas, T.; Gupta, P.; Kumar, S.; Gupta, R.; Gupta, T. & Singh, H. P. Cleft of lip and palate: A review. *J. Family Med. Prim. Care*, 9(6):2621-5, 2020. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_472_20

Dirección para correspondencia

Dra. Elena Martínez-Sanz
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Pl. de Ramón y Cajal, s/n
Ciudad Universitaria
28040 Madrid
ESPAÑA

E-mail: elenamar@ucm.es