

Síndromes Asociados a Fisura Labiopalatina. Revisión Sistemática Exploratoria

Syndromes Associated With Cleft Lip and Palate. A Systematic Exploratory Review

Ignacio Sanino Zavala; Consuelo García Fuster; Gabriela Montero Soto;
Daniela Costela Miranda; Melany Forton Donoso & Rodrigo Quitral Argandoña

SANINO, Z. I.; GARCÍA, F.; C.; MONTERO, S. G.; COSTELA, M. D.; FORTON, D. M. & QUITRAL, A. R. Síndromes asociados a fisura labiopalatina. Revisión sistemática exploratoria. *Int. J. Odontostomat.*, 19(3):315-320, 2025.

RESUMEN: La fisura labiopalatina (CL/P) es una de las malformaciones craneofaciales congénitas más frecuentes. Se clasifica en sindrómica y no sindrómica. La CL/P sindrómica está asociada con otras malformaciones que afectan múltiples sistemas, lo que dificulta su diagnóstico y manejo, requiriendo un enfoque multidisciplinario. La literatura ha identificado una gran diversidad de síndromes relacionados, cada uno con características que pueden modificar su abordaje e influir significativamente en la calidad de vida y pronóstico del paciente. El objetivo de esta investigación fue identificar los principales síndromes asociados a CL/P reportados en la literatura. En noviembre de 2024 se realizó una revisión sistemática exploratoria en los buscadores científicos PubMed, SCielo, Scopus, EBSCO y WoS utilizando los términos en inglés "Cleft lip and palate" AND "Syndrome". Se consideraron estudios en humanos, publicados en los últimos 10 años. La búsqueda arrojó 1623 trabajos, se eliminaron duplicados con inteligencia artificial Rayyan resultando en 892 trabajos, se filtró según título y resumen y se seleccionaron 171 artículos, finalmente tras revisión de texto completo se incluyeron 80 artículos. Aunque representa el 30% de los casos, la CL/P sindrómica se asocia con trastornos que involucran anomalías craneofaciales, defectos cardíacos, renales y del sistema nervioso. El síndrome que más frecuentemente se asocia a CL/P es el Síndrome de Van der Woude. También se han reportado casos de CL/P en pacientes con síndrome de Roberts, delección 22q11.2, Patau, ectrodiasplasia ectrodactilia con fisura (EEC), Kabuki, Stickler, Bohring-Opitz, Rapp Hodgkin, Hay-Wells, Goldenhar, Treacher Collins, entre otros. El diagnóstico y manejo de estos casos es complejo, requiriendo un enfoque multidisciplinario para abordar las complicaciones y mejorar el pronóstico del paciente. Se necesitan más estudios para optimizar las estrategias de intervención y tratamientos, siendo necesario generar políticas públicas que incluyan al cirujano maxilofacial de forma temprana para abordar integralmente la fisura labiopalatina.

PALABRAS CLAVE: labio hendido, paladar hendido, síndrome.

INTRODUCCIÓN

La fisura labiopalatina es una de las malformaciones craneofaciales congénitas más frecuentes a nivel mundial en la actualidad (Salari *et al.*, 2022). Se produce en las primeras etapas del desarrollo debido a la fusión inadecuada de los tejidos de la nariz, labio y/o paladar, afectando la estética facial y las funciones orales y respiratorias (Neiswanger *et al.*, 2020).

El desarrollo craneofacial es un proceso complejo que involucra una serie de interacciones entre señales moleculares y factores de transcripción que

modelan la morfogénesis de los órganos craneofaciales, donde las células ectomesenquimales derivadas de la cresta neural craneal (CNC), en conjunto con las células ectodérmicas y mesodérmicas, desempeñan un papel clave en la formación de los arcos branquiales y procesos faciales (Chai & Marxson., 2006.; Compagnucci *et al.*, 2021). Una alteración en esta secuencia de eventos podría dar lugar al desarrollo de fisuras orales. Esta condición puede presentarse como fisura labial aislada, fisura palatina o una combinación de ambas, sin embargo, el origen embrionario de estas estructuras es distinto.

El labio se desarrolla entre la cuarta y octava semana de gestación, donde las prominencias maxilares se fusionan con la prominencia nasal lateral, formando las partes laterales del labio superior, y la prominencia nasal lateral forma las alas de la nariz (Jiang *et al.*, 2006). El crecimiento continuo de la prominencia maxilar medialmente y su eventual fusión con la prominencia nasal medial forman las fosas nasales. Posteriormente, la fusión de las prominencias nasales mediales forma las estructuras de la nariz y el surco nasolabial. A su vez, la fusión entre la prominencia maxilar y la prominencia nasal medial también forma una masa de tejido mesenquimal que, a medida que continúa creciendo, separa el labio superior de las fosas nasales, formando el paladar primario durante la séptima semana (Eppley *et al.*, 2022).

Por otra parte, el paladar se conforma entre la quinta y duodécima semana de gestación. El paladar secundario se desarrolla a través de la prolongación bilateral de los procesos maxilares, las plataformas palatinas crecen en un inicio verticalmente detrás del paladar primario y lateralmente a la lengua en desarrollo. Las plataformas palatinas se reorientan por encima de la lengua durante la octava semana de gestación, creciendo hacia la línea media y fusionándose. Los epitelios del borde medial en las puntas de las plataformas palatinas se adhieren y se fusionan para formar la costura epitelial de la línea media. El contacto y la fusión ocurren primero en el tercio anterior del paladar antes de progresar anterior y posteriormente durante la novena semana de gestación. Finalmente, la porción anterior del paladar secundario se fusiona con el paladar primario (Hammond & Dixon, 2022).

La etiología de la fisura labiopalatina es multifactorial, pueden ser de origen sindrómico o desarrollarse como parte del fenotipo clínico asociado a una anomalía cromosómica. Se ha demos-

trado también que la exposición prenatal a ciertos teratógenos y factores ambientales está asociada con el desarrollo de estas alteraciones. Las fisuras labiopalatinas no sindrómicas representan la mayoría de los casos y se dividen en familiares y esporádicas. Por otra parte, las fisuras sindrómicas son menos frecuentes, se estima que corresponde al 30% de los casos (Kini., 2023) y suelen estar asociadas a otras malformaciones que afectan múltiples sistemas. Estas pueden originarse por factores cromosómicos, como supresiones, duplicaciones u otras alteraciones en el número de copias de uno o más cromosomas. Gracias a los recientes avances en las pruebas genéticas, la literatura ha identificado una gran cantidad de síndromes relacionados (Venkatesh, 2009), cada uno con características que pueden modificar su abordaje e influir significativamente en la calidad de vida y pronóstico del paciente. El objetivo de esta investigación es identificar los principales síndromes asociados a CL/P reportados en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el mes de noviembre del año 2024 se llevó a cabo una revisión exploratoria (scoping review), con la información y artículos disponibles en la literatura sobre fisura labiopalatina y los síndromes asociados a ésta, con máximo 10 años de antigüedad, que estuviera disponible en las plataformas digitales PubMed, EBSCO, SCOPUS y Web of Science. La estrategia de búsqueda se realizó mediante las palabras clave “cleft lip and palate”, “cleft lip”, “cleft palate” y “syndrome” asociadas mediante los operadores booleanos AND y OR. Fueron incluidos estudios realizados en humanos y disponibles en inglés o español.

En la Tabla I se resumen las estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos.

Tabla I. Llaves de búsqueda de bases de datos.

Base de datos	Palabras clave
PubMed	"Syndrome"[Mesh] AND ("Cleft Lip"[Mesh] OR "Cleft Palate"[Mesh] OR "Cleft Lip and Palate"[Mesh])
EBSCO	((SU=(syndrome)) AND SU=("cleft lip")) OR SU=("cleft palate")) AND SU=("cleft lip and palate")
SCOPUS	("syndrome") AND ("cleft lip") OR ("cleft palate") OR ("cleft lip and palate")
Web of Science	((TS=(syndrome)) AND AB=("cleft lip")) OR AB=("cleft palate")) AND AB=("cleft lip and palate")

RESULTADOS

La búsqueda arrojó 1623 trabajos, se eliminaron un total de 731 duplicados con inteligencia artificial Rayyan resultando en 892 trabajos. Posterior al filtro según título y resumen se eliminaron 597 artículos quedando seleccionados para revisión completa 171. Finalmente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Tras revisión de texto completo fueron seleccionados 80 para ser incluidos en este trabajo.

Dentro de estos artículos se encuentran reportes de caso, perfiles epidemiológicos y ensayos clínicos.

Los resultados y selección de artículos se detallan en la Figura 1.

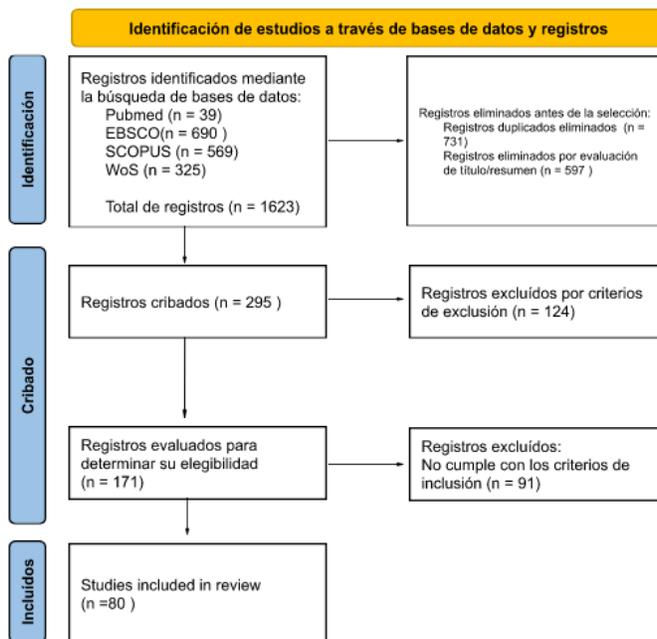


Fig. 1. Diagrama PRISMA.

DISCUSIÓN

Diversos autores relatan que la fisura labiopalatina asociada a síndromes tiene muy baja prevalencia, no superando el 30% de los casos. Sin embargo, acarrea consigo múltiples trastornos que comprometen la calidad de vida del recién nacido, por lo que se hace necesario estudiarlos.

La presente investigación identificó que existen alrededor de 500 síndromes asociados a fisura labiopalatina (Sandor-Bajusz, 2021). Dentro de estos, más de 275 síndromes incluyen fisura labial y/o palatina

como característica predominante. Como resultado de la estrategia de búsqueda, en los artículos revisados se mencionaron los siguientes: S. blefaro queilodóntico, s. de Patau/trisomía 13, s. de Van der Woude, s. Pterigion poplíteo, s. de Goldenhar, s. orofaciodigital tipo 1, s. de Roberts, s. de delección 3q29, s. de Hartsfield, s. EEC, s. delección 22q11.2/velocardiofacial/diGeorge, s. de Wolf-Hirschhorn, s. de Edwards/Trisomía 18, displasia ectodérmica, s. de Stickler, s. de Apert, s. de Dandy-Walker, s. de Rapp-Hodgkin, s. de Juberg-Hayward, s. de Opitz G/BBB, s. de Kabuki, s. de Hay-Wells, s. de Baraitser-Winter, s. de Treacher-Collins, s. de regresión caudal, s. de Bloch-Sulzberger, y s. de Bohring-Opitz. De los síndromes mencionados los más prevalentes a nivel mundial son el síndrome de delección 2211q.2 (1:3.000) y el síndrome de Goldenhar (1:3.500), mientras que los menos prevalentes fueron el síndrome de Bohring-Opitz (<1/1.000.000), Baraitser-Winter (1:1.000.000), Juberg-Hayward (1:1.000.000), Hartsfield (1:1.000.000) y síndrome blefaro queilodóntico (1:1.000.000).

Según la causa genética, los síndromes se pueden clasificar en monogénicos comunes (causados por alteraciones en un único gen) y cromosómicos (alteración en el número o estructura de los cromosomas). Dentro del primer grupo, en la revisión se estudió el síndrome Van der woude, Hay-Wells/AEC, Treacher collins, Goldenhar, Síndrome orofaciodigital tipo 1, Síndrome Apert, Síndrome de Stickler y Síndrome Kabuki. En esta categoría destaca el síndrome de Van der Woude, ya que es la forma sindrómica más común de fisura labiopalatina, donde ? de los casos presentan fisura labiopalatina y ? se asocia a paladar fisurado aislado. Aunque tiene una prevalencia baja (1:35.000 a 1:100.000), representa el 2 % de los casos de fisuras labiopalatinas (Pereira *et al.*, 2018). Este es uno de los pocos síndromes de fisura en los que el labio y/o paladar fisurado se presentan en diferentes miembros de una misma familia. También puede saltarse una generación o manifestarse únicamente con pequeñas fosas paramedianas del labio inferior o montículos de tejido. Es por este motivo que los antecedentes familiares de cualquiera de estos hallazgos deben levantar sospechas. Toma relevancia también en estos casos la consulta con un genetista clínico, ya que puede entregar información valiosa sobre la condición del paciente (Tehranchi *et al.*, 2016).

Respecto al síndrome de Hay-Wells, también llamado AEC, es un síndrome poco común causado por una mutación en el gen p63. Esta enfermedad genética autosómica dominante se caracteriza por la presencia de anquilobléfaron, anomalías ectodérmicas (incluyendo cabello escaso y encrespado, defectos cutáneos, alteraciones ungueales, cambios dentales e hipohidrosis), y está asociada a fisura labial o palatina (Tajir *et al.*, 2020).

Otro síndrome asociado a fisuras es el de Treacher-Collins, donde aproximadamente 75 de los pacientes presenta fisura labial y/o palatina (McElrath & Winters, 2023). Este síndrome autosómico dominante, al generar alteraciones en el desarrollo de huesos y tejidos blandos de la cara y cráneo, se caracteriza por generar problemas respiratorios, de visión, y pérdida de audición (International Journal of community Health, 2016).

Si bien se menciona bastante en los artículos revisados, el síndrome de Goldenhar puede estar asociado con malformaciones faciales como la fisura labiopalatina, pero no constituye una característica central del síndrome (Jayaprakasan *et al.*, 2023).

En cuanto al síndrome Orofaciodigital tipo I, también conocido como síndrome de Papillon-Léage-Psaume, es una anomalía congénita ligada al cromosoma X, siendo letal en hombres y generando anomalías variables en mujeres que van desde el desarrollo de la boca, cara y dedos, hasta la afectación del sistema nervioso central, defectos cardíacos congénitos y de otros órganos como riñones, páncreas, ovarios (Franco *et al.*, 2023). Estas anomalías comprometen la forma, función, estética y aspectos psicosociales del afectado.

Otro síndrome estudiado fue el de Apert. Este es un síndrome poco común que se caracteriza por craneosinostosis irregular, hipoplasia del tercio medio facial y sindactilia de manos y pies (Kakutani *et al.*, 2017). La prevalencia de fisura labial y/o palatina es de 3,1 por 10.000 nacidos vivos para labio fisurado, 5,6 por 10.000 para fisura labiopalatina y 5,9 por 10.000 para fisura palatina (Willie *et al.*, 2023).

El síndrome de Stickler es una enfermedad multisistémica que se asocia predominantemente con características oculares como cataratas, miopía de alto grado y desprendimiento de retina, síntomas auditivos de hipoacusia, fisuras orofaciales

(podría formar parte la secuencia de Pierre-Robin) y manifestaciones articulares como hiper movilidad articular y displasia epifisaria (Babai & Irving, 2023).

El síndrome de Kabuki es un trastorno del desarrollo poco común que se compone principalmente de retraso en el desarrollo, hipotonía y dismorfismo que consiste en alargamiento de las estructuras que rodean los ojos, nariz corta y deprimida, adelgazamiento del labio superior y engrosamiento del labio inferior, orejas grandes y prominentes, hipertriosis y escoliosis (Boniel *et al.*, 2021). Se estima además que entre el 30 % y el 40 % de las personas con este síndrome presentan fisura labial y/o palatina.

Como la mayoría de estos síndromes no afectan en mayor medida la esperanza de vida, es crucial manejar la fisura labiopalatina, en caso de presentarse, desde una edad temprana teniendo siempre en consideración la etapa del desarrollo craneofacial. En este sentido es fundamental el manejo quirúrgico y ortopédico/ortodóncico, el cual debe centrarse en mejorar la oclusión, estética y factores psicosociales del paciente.

Dentro de los síndromes cromosómicos, en el presente estudio se revisaron la trisomía 13, trisomía 18, y síndrome de delección 21q11.2 El que más se asocia a fisura labiopalatina es el síndrome de delección 22q11.2, también llamado síndrome velocardiocfacial, representando un 11% de los pacientes con fisura (Monasterio *et al.*, 2016). Este síndrome se caracteriza por defectos cardíacos congénitos, fisura palatina, insuficiencia velofaríngea, rasgos faciales distintivos, problemas inmunológicos, discapacidades de aprendizaje y trastornos psicológicos (International Journal of community Health., 2016).

Respecto a la trisomía 13 o síndrome de Patau, esta es una enfermedad clínicamente grave; el 85 % de los pacientes mueren antes de cumplir un año de edad y la mayoría de los niños mueren antes de cumplir seis meses de edad (Khan *et al.*, 2022). El 43 - 80 % de los casos presentan fisura labial y/o palatina (Huang *et al.*, 2024).

La trisomía 18 o síndrome de Edwards es un síndrome que provoca graves retrasos en el desarrollo debido a un cromosoma 18 adicional, provocando bajo peso al nacer, alteraciones craneofaciales y defectos congénitos en órganos

que a menudo ponen en peligro la vida. No tiene tratamiento y suele ser mortal antes del nacimiento o durante el primer año de vida.

Ambas trisomías presentan dentro de sus posibles alteraciones fisura labial y/o palatina, sin embargo, su corrección presenta un dilema ético para el cirujano dadas las comorbilidades subyacentes asociadas con T13/18. Si dichas comorbilidades están bien controladas, se podría evaluar la cirugía de labio y paladar en estos pacientes con el fin de mejorar su calidad de vida, siempre teniendo en consideración los beneficios del tratamiento y los riesgos de la cirugía (Appel *et al.*, 2024).

Los tratamientos de fisura sindrómica son más complejos que las no sindrómicas debido a que se presentan múltiples comorbilidades y necesidades asociadas, lo que se traduce muchas veces en retrasos en la intervención de la fisura. Es por este motivo que la presencia de un síndrome genético puede afectar notablemente el algoritmo de tratamiento en personas nacidas con fisura labiopalatina, ya que el manejo quirúrgico de ciertas anomalías asociadas tiene, por necesidad, prioridad sobre el momento de la reconstrucción de la fisura labiopalatina en pacientes sindrómicos.

CONCLUSIÓN

La fisura labiopalatina asociada a síndromes es un problema silencioso, que suele estar opacado por los múltiples trastornos que padecen los pacientes. Estos síndromes pueden afectar cognitivamente o generar problemas físicos que pueden ser leves y severos. En otros casos como el síndrome de Patau la mortalidad es tan alta que es poco probable que se aborde de manera correcta la fisura labiopalatina.

A pesar de que, como concuerdan muchos autores, la prevalencia sea baja, es importante que el odontólogo general, ortodoncista y cirujano maxilofacial, sepan trabajar en equipo con otros profesionales de la salud, médicos, fonoaudiólogos y kinesiólogos, para poder entregar con múltiples herramientas, una mejor calidad de vida a estos pacientes.

Debido a su baja prevalencia y a la gran cantidad de síndromes que se encuentran asociados, el estudio de este problema es complejo, se necesitan más estudios clínicos de seguimiento a largo plazo que pongan a prueba las estrategias de inter-

vencción diagnóstica, intervención temprana, tratamientos y seguimiento de estos pacientes.

Finalmente, resulta necesario generar políticas públicas que incluyan al ortodoncista y cirujano maxilofacial de forma temprana en los equipos médicos que trabajan en estos pacientes desde temprana edad. Lo anterior permitirá abordar integralmente la fisura labiopalatina mejorando la calidad de vida de estos pacientes considerablemente.

SANINO, Z. I.; GARCÍA, F.; C.; MONTERO, S. G.; COSTELA, M. D.; FORTON, D. M. & QUITRAL, A. R. Syndromes associated with cleft lip and palate. A systematic exploratory review. *Int. J. Odontostomat.*, 19(3):315-320, 2025.

ABSTRACT: Cleft lip and palate (CL/P) is one of the most common congenital craniofacial malformations. It is classified as syndromic or non-syndromic. Syndromic CL/P is associated with other malformations affecting multiple systems, making its diagnosis and management difficult and requiring a multidisciplinary approach. The literature has identified a wide variety of related syndromes, each with characteristics that can modify their approach and significantly influence the patient's quality of life and prognosis. The objective of this research was to identify the main syndromes associated with CL/P reported in the literature. In November 2024, an exploratory systematic review was conducted in the scientific search engines PubMed, SCielo, Scopus, EBSCO, and WoS using the terms "Cleft lip and palate" AND "Syndrome." Human studies published in the last 10 years were considered. The search yielded 1,623 papers. Duplicates were removed using Rayyan artificial intelligence, resulting in 892 papers. Filtering was carried out according to title and abstract, and 171 articles were selected. Finally, after a full-text review, 80 articles were included. Although it represents 30% of cases, syndromic CL/P is associated with disorders involving craniofacial anomalies, cardiac, renal, and nervous system defects. The syndrome most frequently associated with CL/P is Van der Woude Syndrome. Cases of CL/P have also been reported in patients with Roberts syndrome, 22q11.2 deletion, Patau syndrome, ectrodysplasia ectrodactyly with fissure (EEC), Kabuki syndrome, Stickler syndrome, Bohring-Opitz syndrome, Rapp Hodgkin syndrome, Hay-Wells syndrome, Goldenhar syndrome, Treacher Collins syndrome, among others. The diagnosis and management of these cases is complex, requiring a multidisciplinary approach to address complications and improve patient prognosis. Further studies are needed to optimize intervention and treatment strategies, and public policies that involve maxillofacial surgeons early on are essential to comprehensively address cleft lip and palate.

KEY WORDS: cleft lip, cleft palate, syndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Appel, R.; Grush, A. E.; Upadhyaya, R. M.; Mann, D. G. & Buchanan, E. P. Ethical implications of cleft lip and palate repair in patients with Trisomy 13 and Trisomy 18. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 61(8):1383-8, 2024.
- Babai, A., & Irving, M. Orofacial clefts: Genetics of cleft lip and palate. *Genes*, 14(8):1603, 2023.
- Boniell, S.; Szymanska, K.; Smigiel, R. & Szczaluba, K. Kabuki syndrome-clinical review with molecular aspects. *Genes*, 12(4):468, 2021.
- Chai, Y. & Maxson, R. E., Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev. Dyn.*, 235(9):2353-75, 2006.
- Compagnucci, C.; Martinus, K.; Griffin, J. & Depew, M. J. Programmed cell death not as sledgehammer but as chisel: Apoptosis in normal and abnormal craniofacial patterning and development. *Front. Cell. Dev. Biol.*, 9:717404, 2021.
- Eppley, B. L.; van Aalst, J. A.; Robey, A.; Havlik, R. J. & Sadove, A. M. The spectrum of orofacial clefting. *Plast. Reconstr. Surg.*, 115(7):101e-114e, 2005.
- Franco, B.; Bruel, A. L. & Thauvin-Robinet, C. *Oral-Facial-Digital Syndrome Type I*. In: Adam, M. P.; Feldman, J.; Mirzaa, G. M.; Pagon, R. A.; Wallace, S. E. & Amemiya, A. eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; July 24, 2002.
- Hammond, N. L. & Dixon, M. J. Revisiting the embryogenesis of lip and palate development. *Oral Dis.*, 28(5):1306-26, 2022.
- International journal of community health and medical research. (2016). Marwah Infotech.
- Jayaprakasan, S. K.; Waheed, M. D.; Batool, S.; Pimentel Campillo, J.; Nageye, M. E. & Holder, S. S. Goldenhar syndrome: An atypical presentation with developmental and speech delay. *Cureus*, 15(3):e36225, 2023.
- Jiang, R.; Bush, J. O. & Lidral, A. C. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Dev. Dyn.*, 235(5):1152-66, 2006.
- Kakutani, H.; Sato, Y.; Tsukamoto-Takakusagi, Y.; Saito, F.; Oyama, A. & Iida, J. Evaluation of the maxillofacial morphological characteristics of Apert syndrome infants: Maxillofacial features of Apert syndrome. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 57(1):15-23, 2017.
- Khan, U., Hussain, A., Usman, M., & Abiddin, Z. U. (2022). An infant with patau syndrome associated with congenital heart defects. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 80:104100, 2022.
- Kini, U. Genetics and orofacial clefts: a clinical perspective. *Br. Dent. J.*, 234(12):947-52, 2023.
- McElrath, A. D. & Winters, R. *Mandibulofacial Dysostosis*. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
- Monasterio, A. L.; Ford, M. A. & Tastets, H. M. E. Fisuras labio palatinas. Tratamiento multidisciplinario. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27(1):14-21, 2016.
- Neiswanger, K.; Mukhopadhyay, N.; Rajagopalan, S.; Leslie, E. J.; Sanchez, C. A.; Hecht, J. T.; Orioli, I. M.; Poletta, F. A.; de Salamanca, J. E.; Weinberg, S. M. & Marazita, M. L. Individuals with nonsyndromic orofacial clefts have increased asymmetry of fingerprint patterns. *PLoS One*, 15(3), e0230534, 2020.
- Pereira, A. V., Fradinho, N., Carmo, S., de Sousa, J. M., Rasteiro, D., Duarte, R., & Leal, M. J. (2018). Associated malformations in children with orofacial clefts in Portugal: A 31-year study. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.*, 6(2):e1635, 2018.
- Ryan, S.; Huang, A. & Karen, W. Y. W. Cleft lip and/or palate mortality trends in the USA: a retrospective population-based study. *BMJ Paediatr. Open*, 8(1):e002305, 2024.
- Salari, N.; Darvishi, N.; Heydari, M.; Bokaei, S.; Darvishi, F. & Mohammadi, M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Stomatology, J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.*, 123(2):110-20, 2022.
- Sándor-Bajusz, K. A.; Maros, T. B.; Olasz, L.; Sándor, G. K.; Hadzsiev, K. & Vástyan, A. M. The influence of genetic syndromes on the algorithm of cleft lip and palate repair - A retrospective study. *Ann. Maxillofac. Surg.*, 11(2):270-3, 2021.
- Tajir, M.; Lyahyai, J.; Guaoua, S.; El Alloussi, M. & Sefiani, A. Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip-palate syndrome due to a novel missense mutation in the SAM domain of the TP63 gene. *Balkan J. Med. Genet.*, 23(1):95-8, 2020.
- Tehranchi, A.; Behnia, H.; Nadjmi, N.; Yassae, V. R.; Ravesh, Z. & Mina, M. Multidisciplinary management of a patient with van der Woude syndrome: A case report. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 30:142-7, 2017.
- Venkatesh, R. Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J. Plast. Surg.*, 42 Suppl(Suppl):S51-S55., 2009.
- Willie, D.; Holmes, G.; Jabs, E. W. & Wu, M. Cleft palate in Apert syndrome. *J. Dev. Biol.*, 10(3):33, 2022.

Autor de correspondencia:

Ignacio Sanino Zavala
Facultad de Odontología
Universidad de Valparaíso
Valparaíso
CHILE

E-mail: ignacionsanino@gmail.com

Ignacio Sanino Zavala
Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-5620-5917>

Consuelo Garcia Fuster
Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-0113-5480>

Gabriela Montero Soto
Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-4951-7230>
Daniela Costela Miranda
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-5759-6407>

Melany Forton Donoso
Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-1386-2682>

Rodrigo Quitral Argandoña
Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-7164-6074>