

Artículo de investigación

Caracterización de la población pediátrica con labio y/o paladar hendido en un hospital regional del sur colombiano

Characterization of pediatric patients with cleft lip and/or cleft palate in a regional hospital in southern colombia

Maria Camila Gutiérrez Vargas MD^a
Henry Ostos Alfonso MD^b

^a Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

^b Mag. en Genética. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el labio hendido (LH), el paladar hendido (PH) o su presentación conjunta (LPH) son un grupo de defectos congénitos originados por un trastorno en la fusión de tejidos embrionarios. **Objetivo:** caracterizar la población pediátrica con labio y/o paladar hendido. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo observacional retrospectivo transversal durante 2022 en un hospital regional. **Resultados:** se incluyeron 42 pacientes, de predominio mujeres, la mayoría no sindrómicos, dos fallecieron por malformaciones congénitas y tres con detección molecular (variante en NOTCH1, microdelección en Xq26.32 y 4q32.3-q34.3). El diagnóstico fue posnatal (95%). El tipo de hendidura más frecuente fue el LPH unilateral izquierdo. La distribución por sexo para LPH fue mayores en hombres y PH en mujeres, mientras que el LH fue igual para ambos sexos. Los factores encontrados fueron consumo de alcohol (2%), exposición a pesticidas (12%) y antecedentes familiares de fisuras orofaciales (13%). La edad promedio del inicio quirúrgico fue 18 meses, el principal primer procedimiento fue la queiloplastia (24%), con promedio de 2 intervenciones quirúrgicas, el 33% presentaron complicaciones. **Discusión:** la mayoría de los casos fueron no sindrómicos, lo cual se correlaciona con el componente epigenético de esta entidad, la frecuencia de los tipos de lesiones y su distribución por sexo se diferencian de la epidemiología reportada. **Conclusión:** se recomienda evaluar los controles prenatales de la zona y optimizar la edad de inicio de la corrección quirúrgica.

Palabras clave: labio y/o paladar hendido, caracterización, epidemiología, genética, complicaciones, factores de riesgo.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: junio 30 de 2023

Fecha aceptado: diciembre 6 de 2023

Autor para correspondencia:

Dra. Maria Camila Gutiérrez:

camilagvargas06@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1522

ABSTRACT

Introduction: cleft lip (CL), and cleft palate (CP) or combined cleft lip and palate (CLP) are a group of congenital anomalies caused by the failure of fusion of embryonic tissues. **Objective:** to characterize the pediatric population with cleft lip and/or palate. **Materials and methods:** a retrospective cross-sectional observational descriptive study conducted during 2022 in a regional hospital. **Results:** 42 patients were included, predominantly females, the majority were non-syndromic, two died due to other congenital malformations and molecular detections such as the NOTCH1 variant and Xq26.32 and 4q32.3-q34.3 microdeletions were identified in three patients. The diagnosis was postnatal (95%). Unilateral CLP of the left side was the most common cleft type. Gender distribution showed that CLPs occurs more frequently in males, CPs in females, while CL occurs in both genders in equal numbers. Risk factors identified were alcohol intake (2%), pesticide exposure (12%) and family history of orofacial clefts (13%). The mean age at first surgical repair was 18 months, cheiloplasty (24%) being the main procedure performed, requiring an average of 2 surgical interventions, with complications in 33%. **Discussion:** most cases were non-syndromic, which correlates with the epigenetic component of this entity, the frequency of the type of lesions and their gender distribution differs from the existing epidemiology reports. **Conclusion:** prenatal testing for these conditions and optimizing the age at first surgical repair, are recommended.

Keywords: cleft lip and/or cleft palate, characterization, epidemiology, genetics, complications, risk factors.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El labio hendido (LH), el paladar hendido (PH) o su presentación conjunta de labio y paladar hendido (LPH), constituyen un grupo de defectos congénitos originados por un trastorno en la fusión de tejidos embrionarios de la línea media del tercio medio facial entre las semanas 4 y 12 de gestación.¹

Es la malformación congénita craneofacial más frecuente, representando 25% de todos los defectos²; de acuerdo con los datos de un metaanálisis la prevalencia del PH es de 0,33 por cada 1.000 nacidos vivos, para el LH de 0,3 y para LPH de 0,45.³ La distribución del tipo de lesiones por sexo es de 2:1 hombre/mujer para LH o PH, mientras que en LPH es de 0,5:1.^{1,4} La principal localización es en el lado izquierdo con una proporción 2:1, las presentaciones más comunes son en orden de frecuencia LPH, PH y LH.^{1,2,4}

La etiología es multifactorial, se han identificado más de 30 genes en los casos no sindrómicos hallándolos en 10% de las personas con fisuras orales en apariencia no sindrómicas variantes de estos genes, lo que sugiere una superposición genética entre ambos tipos. El estrato social bajo⁵, el consumo de alcohol y cigarrillo, así como la exposición a pesticidas se consideran los principales factores de riesgo en estudio^{6,7}, mientras que los dos factores protectores más importantes son el adecuado control prenatal y la ingesta temprana de ácido fólico.⁸⁻¹³

Existen múltiples sistemas de clasificación, sin embargo se pueden describir teniendo en cuenta 4 parámetros: la forma de la hendidura del paladar, la localización, la extensión y según la estructura afectada.¹⁴ El tratamiento se divide en

preoperatorio y quirúrgico, el primero consiste en apoyo a la lactancia materna.⁵ Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes son la queiloplastia y la palatorrafia, las cuales deben completarse entre los 7 y 12 meses.^{15,16} Entre las complicaciones quirúrgicas más frecuentes se encuentran sangrado, dehiscencia de suturas, infecciones del sitio operatorio y problemas respiratorios como laringoespasma.^{15,16}

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), entidad de tercer nivel al sur de Colombia, en el periodo 2022. Se realizó muestreo no probabilístico tomando como criterio de inclusión a los pacientes menores de 18 años atendidos en esa institución, con códigos diagnósticos del CIE10 relacionados con LH y/o PH. Se excluyeron aquellos con historias incompletas. Las variables fueron divididas en 7 grupos: características sociodemográficas, antecedentes familiares y personales, antecedentes perinatales, factores maternos, clínica del defecto, genéticos y del tratamiento. Los datos se recolectaron a través de la observación directa no participativa, revisando historias clínicas que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron en forma anónima los datos, usando números correlativos para asegurar la confidencialidad de los pacientes, en

una encuesta diseñada por los investigadores y una base de datos en el programa Microsoft Excel® 2019. Para el análisis estadístico descriptivo se usó el paquete stata versión 13 midiendo las variables cualitativas nominal con porcentaje y las cuantitativas discretas con mediana, rango intercuartílico y desviación estándar.

RESULTADOS

En el periodo de estudio (2022) acudieron 45 pacientes menores de edad con diagnóstico de labio y/o paladar hendido (LH/PH) al HUHMP, de los cuales 3 tenían historias clínicas incompletas por lo que se incluyeron en total 42 pacientes, con rango intercuartílico de edad entre 9 y 123 meses, de predominio femenino (55%) que residían en la zona rural (62%). El régimen de afiliación más frecuente fue el subsidiado (79%) y de los 42 casos solo 5% fallecieron debido a múltiples malformaciones congénitas incompatibles con la vida.

El nexa positivo en cuanto a antecedentes familiares de LH y/o PH estuvo presente en 14%, en tercer y cuarto grado de parentesco. La mayoría nacieron a término (81%), el rango intercuartílico del peso al nacer estuvo entre 2835 y 3670. En 95% el diagnóstico de fisura orofacial fue posnatal (95%). La edad materna osciló entre 22 y 36 años, la mayoría con más de 2 gestaciones, 96% asistieron a controles prenatales, buena parte consumió micronutrientes durante el embarazo (90%) y en su totalidad el perfil STORCH fue negativo; 76% no cursaron con enfermedades y las tres patologías gestacionales más frecuentes fueron trastornos hipertensivos gestacionales (10%), amenaza de aborto (7%) y trastornos del líquido amniótico (poli y oligohidramnios) (4%); además, no se reportó durante el embarazo consumo de sustancias psicoactivas, tabaco ni medicamentos, gran parte estuvieron expuestas a pesticidas (12%) y una minoría consumió bebidas alcohólicas (2%).

Las principales lesiones fueron LPH unilateral (40%), LPH bilateral (24%), LH unilateral (10%), PH (14%) y paladar submucoso (2%) (tabla 1). Con respecto a la asociación del tipo de lesión con el sexo, el LPH fue más frecuente en hombres (59%), los defectos palatinos en mujeres (100%), mientras que la distribución del LH fue igual (tabla 1). El compromiso del paladar fue completo en 94% y el lado más afectado fue el izquierdo (52%). Aunque solo 38% fue valorado por el servicio de genética, en tres pacientes se hallaron alteraciones genéticas (tabla 2).

La edad de inicio de las correcciones quirúrgicas osciló entre 6 y 22 meses, con una mediana de 2 cirugías. En la primera se realizó queiloplastia (24%), palatoplastia (19%) y rinoqueiloplastia (17%). Requirieron reintervenciones 41%, siendo la más frecuente la palatoplastia (35%). Las complicaciones posoperatorias fueron un evento frecuente (73%) (tabla 3).

Tabla 1. Clasificación de lesión por sexo

Alteración	Total		Sexo			
			Femenino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Labio y paladar hendido unilateral	17	40	7	41	10	59
Labio y paladar hendido bilateral	10	24	5	50	5	50
Labio hendido unilateral	4	10	2	50	2	50
Labio hendido bilateral	0	0	0	0	0	0
Paladar hendido	6	14	6	100	0	0
Paladar hendido submucoso	1	2	1	100	0	0
No clasificado	4	10	2	50	2	50

Fuente: los autores.

Tabla 2. Resultados de los estudios genéticos

Resultados del exoma molecular (n, %)	
Gen NOTCH1 c.3068A>G p. Asn1023Ser	1 (2%)
No aplica	41 (98%)
Hibridación genómica (n, %)	
Si	3 (7%)
No	38 (93%)
Resultados de hibridación genómica (n, %)	
Negativa	1 (2%)
arr{HG19}Xq26.3(13570282-136343038)x0	1 (2%)
Delección 4q32.3-q34.3; coordenadas genómicas chr4:166,685,475-182,657,592; tamaño 15,972.1 Kb, tipo de alteración: patogénica arr[GRCh37]4-q32.3-q34.3(166,685,475-182,657,592)x1	1 (2%)
No aplica	39 (93%)

Fuente: los autores.

Tabla 3. Características del tratamiento

Variable	Resultado
Edad de inicio de corrección quirúrgica en meses	
mediana (RIQ)	18 (6-22)
Edad de última corrección quirúrgica en meses	
mediana (RIQ)	76 (15-135)
Número total de intervenciones quirúrgicas	
mediana (RIQ)	2 (1-4)
Primera intervención quirúrgica realizada (n, %)	
no aplica	11 (26%)
no reporte en historia clínica	3 (7%)
palatoplastia	8 (19%)
palatoplastia + queiloplastia	2 (4%)
queilopalatosquisis	1 (2%)
queiloplastia	10 (24%)
rinoqueiloplastia	7 (17%)

>>>

Reintervenciones quirúrgicas realizadas (n, %)	
injerto alveolar	3 (8%)
rinoqueiloplastia bilateral	3 (8%)
cierre de fistula nasoalveolar	1 (3%)
nasoplastia	3 (8%)
queilopalatorrafia	1 (3%)
queilopalatoplastia	1 (3%)
palatoplastia	13 (35%)
faringoplastia	1 (3%)
reconstrucción de ala nasal	1 (3%)
exodoncia HTC	1 (3%)
requeloplastia	1 (3%)
reconstrucción de bermellón y lipotransferencia	2 (5%)
frenuloplastia	2 (5%)
septorrinoplastia	1 (3%)
repalatoplastia	1 (3%)
cierre de fisura palatina anterior	1 (3%)
Complicaciones postquirúrgicas (n, %)	
colapso valvular nasal	2 (5%)
desviación septal severa	1 (3%)
defecto en silbador de labio superior	2 (5%)
falta de alineación de la línea media	1 (3%)
insuficiencia velofaríngea	5 (13%)
déficit de bermellón central	3 (8%)
déficit de proyección del tercio medio facial	1 (3%)
defecto anterior en forma de X	1 (3%)
dehiscencia de úvula	1 (3%)
dehiscencia muscular del orbicularis	3 (8%)
dehiscencia de paladar	1 (3%)
acortamiento del ala nasal	1 (3%)
reflujo oronasal	8 (21%)
fistula en paladar duro anterior	1 (3%)
fistula piso nasal	1 (3%)
fistula alveolar	1 (3%)
fistula nasoalveolar	3 (8%)
fistula paladar blando	1 (3%)
fistula en unión de paladar duro con blando	1 (3%)

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la mayoría de los casos de LPH se presentaron en hombres, mientras que el LH/PH fue igual en ambos sexos y el PH fue más frecuente en mujeres, a diferencia de la literatura que describe una relación de 2:1 hombre a mujer para LH/PH y para LPH en mujeres 0.5:1.^{3-5,14} En relación con los factores sociodemográficos, se ha encontrado mayor número de casos en los niveles socioeconómicos bajos^{6,17} y en países de menores ingresos con una prevalencia de LPH en 1 de cada 730 nacidos¹⁸, como en nuestro país que presenta un índice de pobreza de 39.3%.¹⁹

Por otro lado, los factores genéticos relacionados en este estudio comprenden los antecedentes familiares positivos de LH/PH, siendo este un factor predisponente.^{20,21} El escaso número de pacientes de tipo sindrómico contribuye a resaltar el efecto epigenético. Con relación a los hallazgos

moleculares en los sobrevivientes, todos se relacionan con fisuras orofaciales.²²⁻²⁵

En cuanto a los factores de riesgo como la exposición materna a pesticidas y el consumo de alcohol la evidencia no es concluyente.^{25,26} Existen estudios sobre el consumo de bebidas embriagantes durante la gestación y mayor riesgo de hendiduras orofaciales^{13,27,28}, en especial durante el primer trimestre²⁹, es de anotar que en este estudio no se determinó el momento de exposición. Del mismo modo, se ha encontrado mayor número de casos en los progenitores que desarrollan actividades agrícolas y de jardinería donde se emplean pesticidas.³⁰ En relación con otros factores de riesgo descritos como la edad materna, la multiparidad y la gestación pretérmino, no se encontró un aumento de la frecuencia de los casos como en otros estudios.³¹

En contraste, la mayoría de nuestras pacientes consumieron micronutrientes gestacionales, entre ellos el ácido fólico y asistieron a la totalidad de los controles prenatales, los cuales constituyen dos de los principales factores protectores.³²⁻³⁵ La mayor parte de los diagnósticos fueron posnatales, lo cual representa una gran falencia y requiere una revisión en los diferentes niveles de atención, ya que, una ecografía de detalle anatómico tiene una tasa de detección de 73% para cualquier tipo de fisura orofacial.^{36,37}

En cuanto al tipo de lesión más frecuente fue el LPH unilateral en el lado izquierdo como se describe en la literatura tanto nacional^{38,39} como internacional.^{3,4,17,18} Además, tuvimos uno de los subfenotipos palatinos menos explorados, el paladar submucoso, el cual es importante diagnosticar ya que genera trastornos del habla debido a la incompetencia velofaríngea.³⁵ La edad de inicio de las correcciones quirúrgicas fue tardía con un promedio de 18 meses, en comparación con lo reportado para el LH entre 3 y 4 meses y de 9 a 12 meses para el paladar.⁴

Con respecto a la intervención quirúrgica inicial más frecuente fue la queiloplastia seguida de la palatoplastia; es de aclarar que no existe un orden determinado y que este dependerá del grado del defecto y el criterio del cirujano.^{38,40} En ese sentido, las numerosas cirugías se deben a que las correcciones se realizan en varios tiempos quirúrgicos, como uno de nuestros casos que tuvo hasta 6 intervenciones. Las técnicas quirúrgicas empleadas no se describieron, ya que no era la finalidad de este estudio.

Contrario a las publicaciones hechas en países de altos ingresos que reportan frecuencia de complicaciones posoperatorias inferiores a 14%⁴¹, en este estudio fueron 38%, cifra inferior a la del único estudio nacional que ha informado complicaciones posoperatorias como fistulas, reflujo oronasal e insuficiencia velofaríngea.^{4,38,41,42}

CONCLUSIONES

El labio y/o paladar hendido son patologías multifactoriales. En este estudio la mayoría de los casos fueron no sindrómicos, lo cual contribuye al componente

epigenético y surgen recomendaciones como evaluar los controles prenatales de la región, optimizar la edad de inicio de las correcciones quirúrgicas y evaluar medidas de prevención para disminuir la ocurrencia de complicaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

El estudio no contó con financiación externa.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

REFERENCIAS

1. Fell M, Dack K, Chummun S, Sandy J, Wren Y, Lewis S. Maternal Cigarette Smoking and Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022;59(9):1185–1200. <https://doi.org/10.1177/10556656211040015>
2. Téllez-Conti C, Mora-Díaz II, Díaz-Báez D, Ocampo-Arias IJ, Jiménez-Luna NE, Niño-Paz JC, et al. Craniofacial Growth Analysis of Individuals With and Without Cleft Lip and Palate in Colombia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022;59(5):577–88. <https://doi.org/10.1177/10556656211013690>
3. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokae S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(2):110–120. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.05.008>
4. Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):661–78. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>
5. Vu GH, Warden C, Zimmerman CE, Kalmar CL, Humphries LS, McDonald-McGinn DM, et al. Poverty and Risk of Cleft Lip and Palate: An Analysis of United States Birth Data. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(1):169–82. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008636>
6. Zhou X, Jiang Y, Fang J, Wang H, Xie D, Kuang H, et al. Incidence of cleft lip and palate, and epidemiology of perinatal deaths related to cleft lip and palate in Hunan Province, China, 2016–2020. *Sci Rep*. 2023;13(1):10304. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37436-y>
7. An H, Jin M, Li Z, Zhang L, Zhang Y, Li H, et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with nonsyndromic orofacial clefts in China: a large prospective cohort study. *J Hypertens*. 2022;40(7):1352–1358. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003150>
8. Tettamanti L, Avantaggiato A, Nardone M, Palmieri A, Tagliabue A. New insights in orofacial cleft: epidemiological and genetic studies on Italian samples. *Oral Implantol (Rome)*. 2017;10(1):11–9. <https://doi.org/10.11138/orl/2017.10.1.011>
9. Askarian S, Gholami M, Khalili-Tanha G, Tehrani NC, Joudi M, Khazaei M, et al. The genetic factors contributing to the risk of cleft lip-cleft palate and their clinical utility. *Oral Maxillofac Surg*. 2023;27(2):177–186. <https://doi.org/10.1007/s10006-022-01052-3>
10. Turlapati S, Krishna S, Deepak KU, Kanagaraja B, Gayathri KA, Jahagirdar D. A Cross-Sectional Study: Are Myths on Cleft Lip and Palate Still Prevalent?. *Cureus*. 2021;13(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.19579>
11. Nahas LD, Alzamel O, Dali MY, Alsawah R, Hamsho A, Sulman R, et al. Distribution and risk factors of cleft lip and palate on patients from a sample of Damascus hospitals - A case-control study. *Heliyon*. 2021;7(9):e07957. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07957>
12. Davies KJM, Richmond S, Medeiros-Mirra RJ, Abbas HH, Wilson-Nagrani CE, Davis MG, et al. The effect of maternal smoking and alcohol consumption on lip morphology. *J Orthod*. 2022;49(4):403–11. <https://doi.org/10.1177/14653125221094337>
13. Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, et al. Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: an Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Korean Med Sci*. 2021;36(28):1–24. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e183>
14. Cano Granada LL, Gómez Gil LJ. Caracterización de los pacientes con labio y paladar hendido (LPH) de la IPS Fundación Clínica Noel, 2013 – 2018 [Tesis Maestría]. Medellín: Universidad de Antioquia: 2019.
15. Borg TM, Hong S, Ghanem A. Cleft Lip and Palate Repair Training to Bridge the Gap in Low-Income Countries. *J Craniofac Surg*. 2022;33(5):1331–4. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008420>
16. Balushi T Al, Sahib M, Abduwani Z Al, Viswapurna PS, Zeinalddin M. Characteristic of Cleft Lip and Palate Cases Attended to Khoul Hospital Cleft Center. *J Craniofac Surg*. 2022;33(2):E171–3. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008235>
17. Wang QQ, He CY, Mei J, Xu YL. Epidemiology of Birth Defects in Eastern China and the Associated Risk Factors. *Med Sci Monit*. 2022;28:e933782-1. <https://doi.org/10.12659/MSM.933782>
18. Bronberg R, Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Liascovich R. Birth prevalence of congenital anomalies in Argentina, according to socioeconomic level. *J Community Genet*. 2021;12(3):345. <https://doi.org/10.1007/s12687-021-00516-5>

19. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. Pobreza monetaria y pobreza monetaria extrema [Internet]. Colombia; 2022 Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/pobreza-y-condiciones-de-vida/pobreza-monetaria>
20. Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, Ghassemi A. Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija*. 2017;19(3):78-83.
21. Kruppa K, Krüger E, Vorster C, der Linde J van. Cleft Lip and/or Palate and Associated Risks in Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022;59(5):568–76. <https://doi.org/10.1177/10556656211018952>
22. Abu-Amro KK, Kondkar AA, Alorainy IA, Khan AO, Al-Enazy LA, Oystreck DT, et al. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck Syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2014;35(1):18-24. <https://doi.org/10.3109/13816810.2013.766218>
23. Pappalardo XG, Ruggieri M, Falsaperla R, Savasta S, Raucci U, Pavone P. A Novel 4q32.3 Deletion in a Child: Additional Signs and the Role of MARCH1. *J Pediatr Genet*. 2021;10(4):259. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736458>.
24. Pakvasa M, Haravu P, Boachie-Mensah M, Jones A, Coalson E, Liao J, et al. Notch signaling: Its essential roles in bone and craniofacial development. *Genes Dis*. 2021;8(1):8. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.04.006>.
25. Kurita H, Motoki N, Inaba Y, Misawa Y, Ohira S, Kanai M, et al. Maternal alcohol consumption and risk of offspring with congenital malformation: the Japan Environment and Children's Study. *Pediatr Res*. 2021;90(2):479–86. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01274-9>.
26. Yin X, Li J, Li Y, Zou S. Maternal alcohol consumption and oral clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(9):839–46. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.08.013>.
27. Galeh SD, Nouri-Vaskeh M, Alipour M, Fakhim SA. Clinical and Demographical Characteristics of Cleft Lip and/or Palate in the Northwest of Iran: An Analysis of 1500 Patients. *Cleft Palate Craniofac J*. 2021;58(10):1281–6. <https://doi.org/10.1177/1055665620980633>.
28. Mbuyi-musanazayi S, Kayembe TJ, Kashal MK, Lukusa PT, Kalenga PM, Tshilombo FK, et al. Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi (DR Congo), a case-control study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(7):1051–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.006>.
29. Suhl J, Romitti PA, Rocheleau C, Cao Y, Burns TL, Conway K, et al. Parental occupational pesticide exposure and nonsyndromic orofacial clefts. *J Occup Environ Hyg*. 2018;15(9):641–53. <https://doi.org/10.1080/15459624.2018.1484127>.
30. Silvestre CMR, Silva AMC, Ferreira Da Silva RCG, Bittencourt WS, Borba AM, Fernandes V, et al. Environmental Factors at the Periconceptional Period and the Occurrence of Cleft Lip and Palate in a Midwest Brazil Population: A Case-Control Study. *J Occup Environ Med*. 2022 Nov 1;64(11):E751–6. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002689>
31. Garland MA, Reynolds K, Zhou CJ. Environmental mechanisms of orofacial clefts. *Birth Defects Res*. 2020;112(19):1660-1698. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1830>.
32. Hong Y, Xu X, Lian F, Chen R. Environmental Risk Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate in Xinjiang Province, China: A Multiethnic Study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2021 Apr 1;58(4):489–96. <https://doi.org/10.1177/1055665620956869>.
33. Jahanbin A, Shadkam E, Miri HH, Shirazi AS, Abtahi M. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Oral Clefts in Offspring. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):e534–e541. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004488>.
34. Jayarajan R, Natarajan A, Nagamuttu R. Efficacy of Periconceptional High-Dose Folic Acid in Isolated Orofacial Cleft Prevention: A Systematic Review. *Indian J Plast Surg*. 2019;52(2):153-159. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696864>.
35. Jahanbin A, Shadkam E, Miri HH, Shirazi AS, Abtahi M. Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Oral Clefts in Offspring. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):e534–41. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004488>.
36. Johnson MM. Prenatal Imaging for Cleft Lip and Palate. *Radiol Technol*. 2019;90(6):581-596.
37. Sreejith V, Arun V, Devarajan A, Gopinath A, Sunil M. Psychological effect of prenatal diagnosis of cleft lip and palate: A systematic review. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(2):304. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_673_17.
38. Sosa-Vesga CD, Arenas-Camacho LD, Moreno González CA, Nazar-Meneses FJ, Pimiento Macías AF, Téllez Gamarra DA, et al. Complicaciones postquirúrgicas en intervenciones correctivas de labio y paladar hendido en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel en Bucaramanga, Colombia 2013-2016. *Médicas UIS*. 2018;31(2):25–32. <https://doi.org/10.18273/revmed.v31n2-2018003>.
39. Rengifo Reina HA, Guarnizo Peralta SB. Analysis of the Prevalence and Incidence of Cleft Lip and Palate in Colombia. 2019;57(5):552–559. <https://doi.org/10.1177/1055665619886455>.
40. Alois CI, Ruotolo RA. An overview of cleft lip and palate. *JAAPA*. 2020;33(12):17–20. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000721644.06681.06>.
41. Ma L, Hou Y, Liu G, Zhang T. Effectiveness of presurgical orthodontics in cleft lip and palate patients with alveolar bone grafting: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021;122(1):13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.07.010>.
42. Maximino LP, Marcelino FC, Cavalheiro MG, Abramides DVM, Caldana ML, Corrêa CC, Lauris JRP, Feniman MR. Auditory and language skills in children with cleft lip and palate. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2021;73(3):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.11.002>.