



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**EVALUACIÓN CLÍNICA -
EPIDEMIOLOGICA DE LA
FISURA LABIO PALATINA EN
ANDALUCIA OCCIDENTAL.**

Tesis doctoral
Rocío Molina Solana
Sevilla, 2017

**EVALUACIÓN CLÍNICA - EPIDEMIOLÓGICA DE
LA FISURA LABIO PALATINA EN ANDALUCIA
OCCIDENTAL.**

Tesis doctoral que se presenta para la obtención del grado Doctor
en Odontología por la Universidad de Sevilla

**DOCTORANDA
ROCÍO MOLINA SOLANA**

DIRECTORES DE TESIS
ROSA MARÍA YÁÑEZ VICO
ENRIQUE SOLANO REINA

Programa de Doctorado Actualización en Estomatología

Departamento de Estomatología

Facultad de Odontología

Universidad de Sevilla

Mayo, 2017

José Enrique Solano Reina, catedrático de Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Universidad de Sevilla y **Dña. Rosa María Yáñez Vico**, personal docente e investigador de la Universidad de Sevilla, CERTIFICAN

Que el trabajo presentado por Dña. Rocío Molina Solana bajo el título "*Evaluación clínica - epidemiológica de la fisura labio palatina en Andalucía Occidental*" ha sido realizado bajo nuestra dirección como trabajo conducente a la obtención de Doctor en Odontología por la Universidad de Sevilla.

Que el citado trabajo es original y cumple todos los requisitos éticos y formales y se ajusta con exactitud al método científico y es coherente con la trayectoria investigadora de su autor y con su proyecto de investigación. Y para que conste, a efectos académicos, firma el presente certificado en

Sevilla, a día 20 de Abril de dos mil diecisiete.



Fdo. Enrique Solano Reina



Fdo. Rosa María Yáñez Vico

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Introducción. Revisión de la literatura
 - 1.1. Fisuras orales
 - 1.1.1. Concepto
 - 1.1.2. Clasificación.
 - 1.1.2.1. Localización.
 - 1.1.2.2. Lado.
 - 1.1.2.3. Extensión.
 - 1.1.2.4. Fogh Andersen.
 - 1.1.2.5. Kerhahan y Stark.
 - 1.1.2.6. Patología.
 - 1.1.3. Prevalencia.
 - 1.1.3.1. Raza.
 - 1.1.3.2. Sexo.
 - 1.1.3.3. Localización.
 - 1.1.4. Etiología.
 - 1.1.4.1. Genética.
 - 1.1.4.2. Factores ambientales.
 - 1.2. Fisuras orales y oclusión dentaria.
 - 1.2.1. Desarrollo maxilar en el paciente fisurado.
 - 1.2.1.1. Desarrollo maxilar transversal.
 - 1.2.1.2. Desarrollo maxilar sagital.
 - 1.3. Alteraciones dentales en el paciente fisurado.
 - 1.3.1. Agenesias.
 - 1.3.1.1. Agenesias no sindrómicas.
 - 1.3.1.2. Agenesias en pacientes fisurados.
 - 1.3.2. Supernumerarios
 - 1.3.2.1. Supernumerarios no sindrómicos.
 - 1.3.2.2. Supernumerarios en pacientes fisurados.
 - 1.4. Relación sagital esquelética y anomalías de número.
2. Hipótesis.
3. Objetivos.
4. Material y método.
 - 4.1. Determinación tamaño muestral.
 - 4.2. Muestra.
 - 4.2.1. Grupo control.
 - 4.2.2. Grupo fisurado.
 - 4.2.3. Variables.
 - 4.2.4. Análisis estadístico.

4.3. Consideraciones éticas.

5. Resultados.

5.1. Distribución tipo de fisura.

5.2. Prevalencia por sexo.

5.3. Anomalías de número.

5.3.1. Prevalencia de la muestra.

5.3.2. Prevalencia de anomalías y tipo de fisura.

5.3.3. Agenesias.

5.3.3.1. Prevalencia agenesias.

5.3.3.2. Diente ausente mas afectado.

5.3.4. Supernumerarios.

5.3.4.1. Prevalencia supernumerarios.

5.3.4.2. Supernumerario mas afectado.

5.4. Clase esquelética grupo fisurados.

5.4.1. Distribución clase esquelética.

5.4.2. Relacion entre anomalias de número y maloclusión esquelética en pacientes fisurados.

6. Discusión.

6.1. Distribución tipo de fisura.

6.2. Prevalencia por sexo.

6.3. Anomalías de número.

6.3.1. Prevalencia de la muestra.

6.3.2. Prevalencia de anomalías y tipo de fisura.

6.3.3. Agenesias.

6.3.3.1. Prevalencia agenesias.

6.3.3.2. Diente ausente mas afectado.

6.3.4. Supernumerarios

6.3.4.1. Prevalencia supernumerarios.

6.3.4.2. Supernumerario mas afectado.

6.4. Clase esquelética grupo fisurados.

6.4.1. Distribución clase esquelética.

6.4.2. Relacion entre anomalías de número y maloclusión esquelética en pacientes fisurados.

7. Conclusiones.

8. Bibliografía.

9. Anexos.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FISURAS ORALES

1.1.1. CONCEPTO

La formación de la cara y la cavidad bucal se produce a través de una serie de complejos y delicados movimientos y fusiones de los procesos maxilares y nasales que tienen lugar durante la cuarta y octava semana de desarrollo embrionario. La cara crece gracias al desarrollo de cinco procesos faciales: uno frontonasal, dos maxilares, y dos mandibulares ¹ (Figura 1). A menudo, éstos pueden ser alterados por factores genéticos, ambientales o de origen desconocido, dando lugar a malformaciones. Una de las más comunes son las fisuras orales.

Dentro de estas alteraciones cabe destacar el labio fisurado; embriológicamente, esta malformación se produce por una alteración de la mesodermización de los procesos nasales medios con los procesos maxilares; ambos implicados en el correcto desarrollo de esta estructura anatómica. Los procesos maxilares crecen simultáneamente en dirección medial, comprimiendo los procesos nasales hacia la línea media. En una etapa posterior queda cubierta la hendidura que se encuentra entre el proceso nasal interno y el maxilar, y ambos procesos se fusionan. Como consecuencia, el labio superior se forma por los dos procesos nasales internos y los dos procesos maxilares. Clínicamente, esta alteración en el desarrollo puede variar desde una pequeña fisura hasta una división completa del labio que alcance el orificio nasal. ²

Otra de las fisuras orales más comunes es el paladar fisurado; embriológicamente se produce por una falta de fusión de los procesos palatinos laterales entre sí o bien con el tabique nasal o con el paladar primario. Las crestas palatinas derivadas de los procesos maxilares se fusionan entre sí la séptima semana de desarrollo dando lugar al paladar secundario. Hacia delante, las crestas se fusionan con el paladar primitivo dejando como línea divisoria entre ambos paladares el agujero incisivo.

Clínicamente el paladar fisurado puede afectar sólo la úvula dando el aspecto de cola de pez o extenderse al paladar blando y duro; estableciéndose una comunicación entre la cavidad bucal y la nasal. ²

Cuando ambas malformaciones descritas anteriormente se presentan de forma conjunta, hablamos de fisuras labio palatinas; en las cuales nos centraremos y será objeto de la presente tesis doctoral.

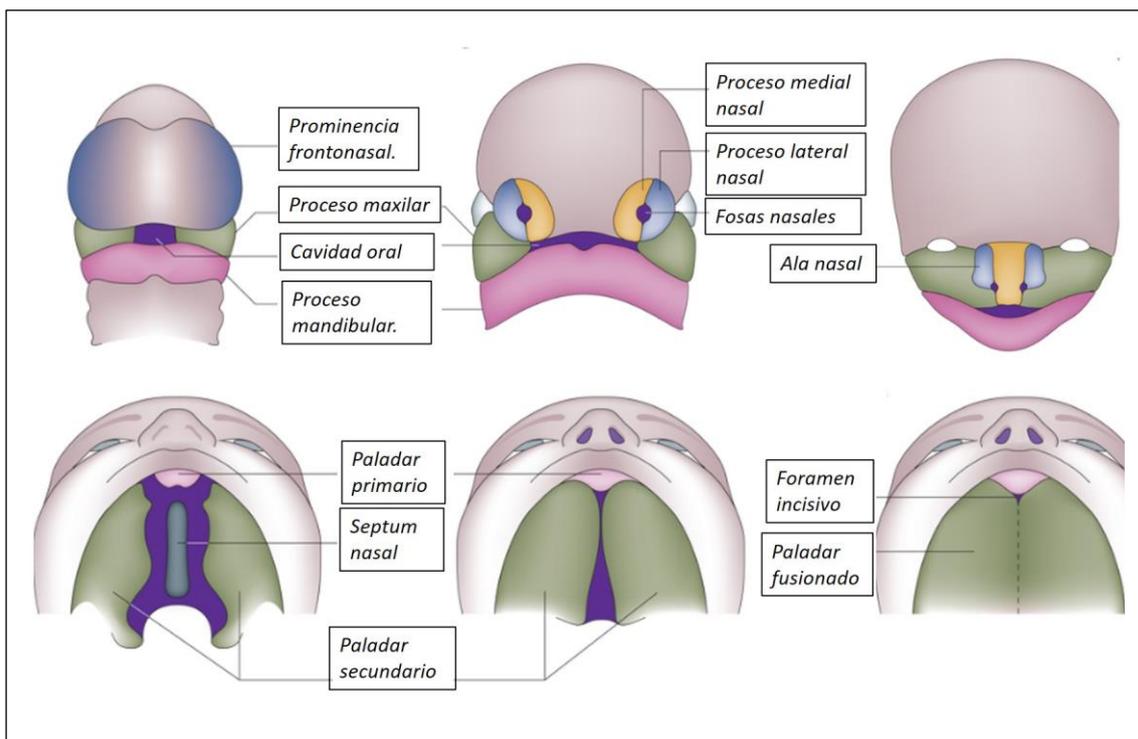


Figura 1: Embriología de la cara. Imagen modificada de Dixon y cols ¹

1.1.2. CLASIFICACIÓN

Debido a la diversa morfología, localizaciones y formas de expresarse de las fisuras; no existe consenso acerca de la existencia de una clasificación universal que permita agruparlas. Actualmente existe controversia debido a los múltiples criterios y clasificaciones que existen para subdividir las fisuras.

Sin embargo, podemos enumerar algunas clasificaciones según distintos criterios establecidos: ³

LOCALIZACIÓN

Esta clasificación se establece en función de la zona anatómica afectada; distinguiendo entre:

- Fisura labial aislada:

Sólo existe afectación del labio.

- Fisura palatina aislada:

En este tipo de malformaciones se toma como referencia anatómica el agujero incisivo para establecer una nueva subdivisión. Cuando la comunicación entre la cavidad oral y nasal se establece en la zona que se encuentra por delante del agujero incisivo se denomina fisura palatina aislada anterior. En cambio, cuando la fisura aparece por detrás de la citada referencia anatómica hablamos de fisura palatina aislada posterior.

- Fisura labiopalatina:

Existen alteraciones conjuntas en labio y paladar.

LADO

Empleamos esta clasificación cuando queremos distinguir si la fisura afecta a un lado a ambos tomando como referencia un eje imaginario trazado por la línea media facial del paciente dividiendo su rostro en dos mitades.

Por tanto, hablamos de fisuras unilaterales cuando un único lado de la cara está afectado. Existen características anatómicas que definen a este tipo de fisuras: filtrum acortado, premaxila rotada hacia abajo y proyectada, desviación septal hacia el lado fisurado, columela acortada, ala nasal del lado fisurado aplanada e hipertrófica, narinas obstruidas.

En las fisuras bilaterales ambos lados están afectados. En estos casos, la premaxila es móvil y protuyente, ausencia de columela, el labio emerge de la punta nasal y se encuentra evertido, el hueso alveolar se articula con el septum nasal y el vómer.³

EXTENSIÓN

Según la magnitud de la fisura, ésta se puede clasificar en:

- Completa:

Se afectan los 3/3 de la totalidad de la hendidura. Se caracteriza por severa deformidad nasal, paladar primario fisurado y fisura alveolar y gingival.

- Incompleta:

En estos casos, existe afectación de un tercio o dos tercios. En este tipo de fisuras la deformidad nasal es moderada, aparecen bandas de tejido conjuntivo (bandas de Simonart) y pueden presentar o no fisura alveolar.

En la figura 2 se representa gráficamente las tres clasificaciones descritas anteriormente.

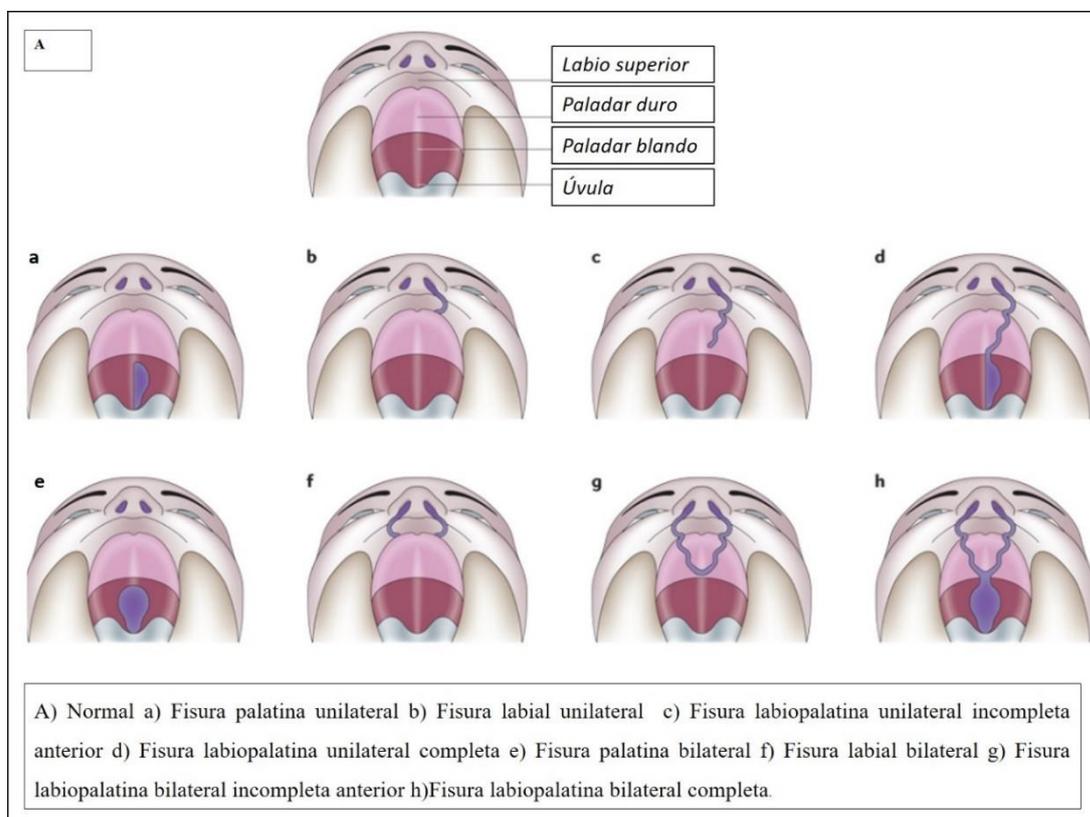


Figura 2: clasificación de las fisuras labio palatinas. Imagen modificada de Dixon y cols¹

FOGH-ANDERSEN

El danés Fogh-Andersen elaboró una clasificación tomando el foramen incisivo como barrera natural entre paladar primario y posterior. Según esta referencia anatómica, las fisuras son clasificadas en: ³

a) Fisuras anteriores o preforamen incisivo:

Existe una falta de fusión parcial o completa del proceso maxilar con el proceso nasal medial de uno o ambos lados.

- *Fisuras preforamen incisivo unilateral:*

Afectan al labio y/o paladar primario

- *Fisuras preforamen incisivo bilateral:*

En este tipo de hendiduras, la premaxila se proyecta y el paladar secundario permanece intacto

b) Fisuras transforamen:

- *Fisuras transforamen incisivo unilateral:*

Abarca por completo labio y paladar. Asimetría nasal con desviación del septo nasal y achatamiento del cartilago alar.

- *Fisuras transforamen incisivo bilateral:*

Se afectan los dos lados del labio y el paladar. A nivel intraoral se observan dos segmentos que suelen estar colapsados, sobretudo a nivel de los caninos.

c) Fisuras posforamen incisivo:

Sólo afectan al paladar. A nivel bucal no presentan ningún problema por lo que odontológicamente pueden pasar desapercibidas.

KERHAHAN Y STARK

Ambos científicos desarrollaron en 1958 este sistema. A lo largo del tiempo, ha ido sufriendo diversas modificaciones a partir de la propuesta inicialmente por los autores.³ Se muestra una clasificación gráfica del tipo de fisura mediante un esquema en forma de “Y” dividida en 9 áreas (Figura 3)⁴; donde el foramen incisivo funciona como punto de división, estableciendo dos criterios; fisuras labio palatinas primarias y secundarias.

Fisuras primarias

Labio, premaxila.

Fisuras secundarias:

Paladar duro y blando

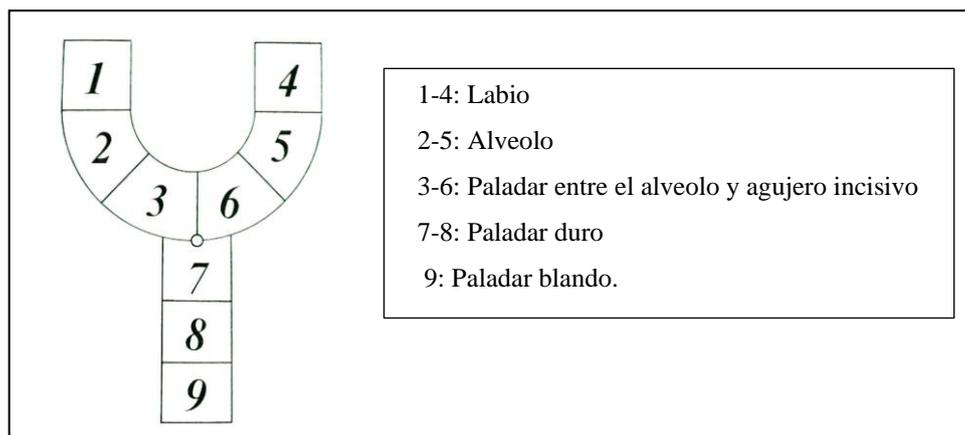


Figura 3: clasificación Kernahan y Stark. Imagen modificada de Smith y cols⁴

PATOLOGÍA

Las fisuras labio palatinas son unas malformaciones que también se pueden clasificar en base a su patología en sindrómicas o no sindrómicas, según presenten otras patologías asociadas o no.

Dentro de los síndromes a los que puede estar vinculados la fisura labio palatina, destacan el de Pierre Robin, Treacher Collins, displasia cleidocraneal, crouzon, Apert, o Van der Woude, entre otros. Éste último ha sido muy analizado en la literatura más reciente, tanto por su etiología como por su clínica y sus numerosas repercusiones. Se

caracteriza por la presencia de fisuras labio palatinas y pequeñas fositas en el labio inferior, y está asociado a una mutación en el gen IRF6. ⁵

El síndrome de Van der Woude, es el síndrome más común asociado con fisura labial o palatina. Éste es heredado de un modo autosómico dominante. En diversos estudios realizados ⁵, se localizó el gen 1q32-41 y se identificaron mutaciones en IRF6. Se realizaron pruebas en más de 8000 individuos de 10 poblaciones diferentes demostrando una fuerte evidencia de que IRF6 es un modificador de la fisura labio palatina, apoyando así la etiología multifactorial de estas malformaciones. Demostrar la presencia o ausencia de mutaciones en IRF6 puede ser útil para distinguir entre fisuras labio palatinas menos complejas y el síndrome de Van der Woude. Una reciente revisión sistemática publicada ⁶, confirma la importancia de dicho gen en la etiología de fisuras orales.

La mayoría de las fisuras labio palatinas (70%) son no sindrómicas; es decir, aparecen sin otras anomalías asociadas. ⁷

Los casos sindrómicos tienen características adicionales que permiten ser subdivididas en distintas categorías según presenten anomalías cromosómicas, síndromes mendelianos, efectos teratogénicos y otros síndromes desconocidos.

Existen alrededor de 400 síndromes asociados a fisuras labio palatinas; algunos de ellos y las regiones a las que afectan son: ⁷

Pierre Robin: afecta a paladar duro o blando

Treacher Collins: paladar duro o blando y a veces en el labio

Displasia Cleidocraneal: Paladar duro y blando

Crouzon: Paladar duro y/o blando

Apert: paladar blando y a veces paladar duro

Van der Woude: labio con o sin paladar

Síndrome Velo Cardio Facial: Paladar blando y/o duro

1.1.3. PREVALENCIA

Las anomalías craneofaciales son las más comunes dentro de las alteraciones del desarrollo; entre éstas, las más frecuentes son las fisuras orofaciales.

La incidencia de las fisuras puede verse influenciada por la presencia de factores geográficos, raciales y socioeconómicos dependiendo del país y la región. De ahí surge la necesidad de analizar la incidencia de las fisuras en cada zona geográfica.

La literatura recoge diferentes tasas de prevalencia según la población analizada, poniendo de manifiesto la gran variabilidad territorial en cuanto a la prevalencia de fisura labio palatina. Las tasas varían desde 1/2500 a 1/500 nacidos, dependiendo de zona geográfica, raza o estatus socioeconómico.⁸

El único registro de incidencia de estas malformaciones en nuestro país es el registrado en el artículo de Rodríguez DC y cols⁹; donde se recoge que la prevalencia total de las fisuras labio palatinas, de manera general, en los países europeos es similar a la registrada en Asturias, la cual se estima en 14,4 por cada 10.000 nacidos.

RAZA

Se han registrado un mayor número de casos de fisuras labio palatinas en la raza india americana, seguida de orientales, raza blanca y raza negra, siendo ésta última la menos afectada por este tipo de malformaciones.⁸

SEXO

Según la literatura^{10, 11}, la prevalencia varía según el tipo de fisura poniéndose de manifiesto que, en los varones, la fisura labial y labio palatina aislada ocurre con mayor frecuencia.

En las mujeres, sin embargo, la fisura palatina aislada es la que aparece con mayor prevalencia.

LOCALIZACIÓN

Las fisuras labio palatinas se presentan con mayor prevalencia unilateralmente en el lado izquierdo (60%).

Existen numerosos estudios publicados en diversas poblaciones que corroboran que, a pesar de la variabilidad poblacional en cuanto a prevalencia de fisura labio palatina se refiere, parece ser un factor común una mayor prevalencia de fisuras unilaterales.^{12,13,14,15}

1.1.4. ETIOLOGÍA

Las fisuras labio palatinas aparecen por combinación de factores genéticos y ambientales, teniendo por tanto etiología multifactorial.

Podrían formar parte de un modelo oligogénico; donde uno o varios genes principales estarían influenciados por un pequeño número de modificadores, y esta combinación es la que provoca la aparición de la malformación.⁷

Según Carter¹⁶ los factores medioambientales que en circunstancias normales no causarían malformación, podrían originarla ante una disminución de la barrera de defensa por causas genéticas.

Los tres primeros meses del embarazo son los más susceptibles para la aparición de estas hendiduras, ya que es en este periodo cuando se forman el labio y el paladar. La actuación de un factor teratógeno durante la etapa embrionaria desencadena una alteración en la embriogénesis. Así, en los últimos años han surgido diversos estudios a este respecto en los que se analiza la influencia de la herencia familiar, tabaco y factores maternos (obesidad, diabetes, alcohol, estrés, enfermedad, edad, ingesta de zinc, ácido fólico, suplemento vitamínico, fármacos)

Hoy día las investigaciones están enfocadas al desarrollo de nuevos métodos para identificar genes y factores medioambientales implicados en la etiología de las

fisuras orales. Estos avances y los nuevos conocimientos adquiridos, nos permitirá en un futuro poder ofrecer un mejor diagnóstico y tratamiento de esta grave malformación.

1.1.4.1. GENÉTICA

Existe un alto componente genético en la aparición de las fisuras. Se ha llegado a esta conclusión debido a la alta prevalencia familiar de las fisuras que los estudios publicados ^{6,7} muestran a este respecto.

El desarrollo craneofacial es altamente complejo. Implica una elevada cantidad de genes y por tanto, la posibilidad de que éstos se vean afectados. Parece ser que los mismos genes implicados en la aparición de fisuras no sindrómicas tienen un papel destacado también en las fisuras sindrómicas. Algunos de los genes clave necesarios para la morfogénesis craneofacial y por tanto implicados en la etiología de las fisuras cuando se ven alterados son: 6q,8q,9q,10q,12q,17q,18q,4p. ⁶

A lo largo de la literatura se ha estudiado extensamente las modificaciones en determinados genes y su repercusión en la aparición de estas malformaciones. Como ya se ha citado anteriormente, tiene un papel clave en la etiología las modificaciones en el gen IRF6. ^{6,17,18}

Existen otros componentes genéticos que se han identificado y que contribuyen a la aparición de fisuras orales; como por ejemplo mutaciones en MSX1,¹⁹ FGF,²⁰ BMP4,²¹ gen 8q,²² alteraciones en el gen 63, las cuales determinan el tipo de fisura ⁷ o en CRISPLD genes, MTHFR, TGFA, JAG2, entre otros.

No obstante, la mayoría de las causas genéticas son aún desconocidas, como se pone de manifiesto en diversas revisiones publicadas. ^{23,24}

Las interacciones entre genética-medio ambiente también contribuyen en la etiología de las fisuras orofaciales con una fuerte evidencia de la asociación entre tabaco materno y variantes en el feto de GSTM1 y GSTT1,^{25,26} así como la ingesta de alcohol y mutaciones en ADH1C.

1.1.4.2. FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales determinan la aparición de las fisuras labio palatinas; actúan en combinación con los factores genéticos y a diferencia de éstos, pueden ser modificados por el hombre y actuando correctamente se puede reducir la incidencia de las fisuras.

Los factores ambientales que pueden desencadenar la aparición de fisuras se pueden clasificar en endógenos, exógenos e infecciosos.

a) Endógenos:

Este grupo lo engloban enfermedades de la madre que pueden intervenir en el equilibrio maternofetal. Se ha encontrado evidencia de interacción entre recién nacidos fisurados y madre diabética²⁷ o con episodios de fiebre^{28,29} durante el embarazo. Más adelante se analizará con más detalle estas interacciones.

Otras causas endógenas son desprendimientos placentarios, las cuales provocan anoxias en el feto, o inhalación de pequeñas cantidades de monóxido de carbono.

b) Exógenos:

El desarrollo de las fisuras labio palatinas puede verse determinado ante la exposición a productos químicos y agentes físicos. Dentro del primer grupo, destacan los medicamentos tomados por la madre como anticonvulsionantes, salicilatos, corticoides, altas dosis de vitamina A, benzodiazepinas y anfetaminas. Todos ellos provocan una alteración embrionaria en el mecanismo de fusión de los procesos faciales implicados en el desarrollo de la cara.² Dentro de este grupo también encontramos factores como el tabaco y el alcohol. Ampliaremos con más detalle estos factores maternos juntos con otros como edad, obesidad, estrés.

En cuanto a los agentes físicos, la exposición reiterada a rayos X es uno de los factores teratógenos más destacados.

c) Infecciosos

Un agente microscópico (ya sea virus o bacterias) puede alterar con su presencia el equilibrio del desarrollo embrionario mediante el curso de viriasis, gripe, rubeola e infecciones bacterianas en el embarazo.

1.1.4.2.1. Tabaco

El tabaco es uno de los factores de riesgo más estudiados en la aparición de defectos en el feto y por supuesto en el desarrollo de fisuras labio palatinas, debido al efecto teratogénico producido durante el desarrollo embrionario.

El primer trimestre del embarazo es el periodo más susceptible debido a que en este periodo denominado embrionario es cuando se forman el labio y el paladar.

La literatura nos habla del riesgo demostrado entre fisura labio palatina y el consumo de tabaco. En todos los artículos revisados la OR es mayor de 1, estableciéndose así como factor de riesgo.

Según lo revisado, podemos clasificar las conclusiones en tres bloques según el riesgo existente entre madres fumadoras, fumadoras pasivas, e interacciones con genes específicos, tales como alelo 4 MSX1, y enzimas como GSTM1 y GSTT1 (ambas relacionadas con la desintoxicación de productos químicos derivados del tabaco) NAT1 y NAT2

En cuanto al incremento de riesgo en el recién nacido con el consumo de tabaco, destaca el artículo de revisión de Wysynski y cols³⁰ de 1997 en el cual establecía una OR de 1,29. Determinaron que existe un pequeño pero estadísticamente importante riesgo de fisura labio palatina y consumo de tabaco durante el primer trimestre del embarazo. Las conclusiones propuestas por los autores no concluyen si el tabaco es un teratógeno directo o si por el contrario es un marcador para exposición del feto a posibles factores medioambientales. Otras revisiones realizadas sobre este tema son las de Chung y cols³¹ en el año 2000 y el metanálisis de Little y cols³² en 2004. Ambos

estudios concluyeron que existe una asociación directa entre el tabaco y las fisuras orales estableciéndose una OR de 1,55 y 1,34 respectivamente. El metaanálisis de Little y cols, tiene gran repercusión en la literatura actual; a fecha de abril de 2017 según la base de datos Web of Science ¹⁷⁵ ha sido citado 157 veces por otros autores en artículos posteriores. Los autores, asimismo, realizaron un estudio de casos y controles en el Reino Unido ³³, determinando una OR de 1,9 en este país.

Existen otras investigaciones publicadas sobre el mismo tema por Bille y cols ³⁴ y Honein y su equipo de colaboradores ³⁵; ambos establecen relación directa entre tabaco como factor de riesgo y malformaciones orales con una OR mayor a 1 en embarazadas fumadoras. En el estudio del citado Bille y cols ³⁴ también se analizaba la repercusión del alcohol y el suplemento vitamínico. Honein y cols ³⁵ pretendían especificar el riesgo asociado al tabaco según el tipo de fisura que presentaba el paciente. Los resultados obtenidos revelaban que existe mayor riesgo para el recién nacido de sufrir fisura labio paltina bilateral si la madre fumó durante el embarazo. La OR se elevó a 4,2 frente OR 1,8 en fisuras unilaterales.

Si se introduce como nueva variable la madre como fumadora pasiva, encontramos las primeras conclusiones contradictorias de nuestra revisión. Los artículos le atribuyen un OR >1, estableciéndolo por tanto, como factor de riesgo. Sin embargo, existe controversia en los resultados analizados, ya que Goncalves y cols ³⁶ determinaron que se incrementaba el riesgo de fisuras orales en el recién nacido si la madre era fumadora pasiva. Los resultados de sus análisis establecieron una OR de 1,39 en fumadoras pasivas y OR de 1,13 en fumadoras activas. Li Z y cols ³⁷ apoyaron estos resultados con su estudio, afirmando que existía casi el doble de riesgo de recién nacidos fisurados si la madre era fumadora pasiva. La OR obtenida fue 1,8. En cambio, Lie y cols ³⁸ establecieron que existía mayor riesgo si la madre era fumadora activa basándose en las OR obtenidas. Para el grupo de madres fumadoras, la OR fue de 1,9. En cambio para las fumadoras pasivas, se determinó una OR de 1,6.

En cuanto a la interacción del tabaco con factores genéticos, se han publicado resultados analizando las variables MSX1 y la ausencia de enzimas implicadas en la detoxificación de carcinógenos. Destaca el estudio de Boogaard ³⁹ en el cual se relacionó la inactivación de MSX1 con el tabaco y el consumo de ácido fólico. En los

resultados obtenidos, la OR era mayor cuando se presentaban las siguientes características: hijo homocigótico con mutación de MSX1 y ambos padres fumadores, ya que en estos casos la OR establecida era de 4,9. Si la madre era la única fumadora del entorno familiar, la OR se redujo a 2,7. Este estudio puso de manifiesto que en la población danesa, el tabaco medioambiental tanto de la madre como del padre durante el embarazo interactúa con una variante específica en el alelo de MSX1 aumentando significativamente el riesgo de fisuras orales en su descendencia. Si el gen mutado estaba presente en la madre (en vez de en el hijo, como se habló en casos anteriores) la OR se estableció en 3,2.

Otro aspecto analizado en la literatura es que se aumenta el riesgo de que un recién nacido nazca con fisura labio palatina, si la madre carece de GSTT1, GSTT1 enzimas que intervienen en la detoxificación de carcinógenos. Prueba de ello es el estudio de Lammer y cols⁴⁰ en el cual investigaron si existía un mayor riesgo de fisuras orales en los recién nacidos incapaces de producir enzimas Glutathion S-transferasas, imprescindibles en la detoxificación de productos químicos del humo del tabaco. Los resultados de dicho estudio fueron determinantes: si el hijo carecía de GSTM1 y GSTT1 y la madre fumaba, se aumentaba el riesgo de padecer fisuras orales unas 6 veces (OR 6,3), confirmándose así la hipótesis de que el consumo de tabaco durante el embarazo aumenta el riesgo de fisuras orales en recién nacidos que carecen de las enzimas implicadas en la detoxificación de productos químicos derivados del tabaco. Asimismo, en un reciente metaanálisis de 2016, Zhang Xuan y cols,⁴⁰ vuelven a enfatizar la importancia del tabaco durante el embarazo en el desarrollo de fisuras orales.

1.1.4.2.2. Alcohol

El alcohol se plantea como un posible factor etiológico de malformaciones debido a sus efectos sobre la migración y la diferenciación de las células de la cresta neural. El efecto de dicho agente sobre el cerebro fetal en formación es mucho más nocivo que el efecto sobre el cerebro del adulto debido a que se afecta durante un período crítico del desarrollo. Los efectos teratógenos del alcohol muestran una relación estrecha con la cronología de la ingestión y con el volumen de la misma. La ingesta de

esta bebida en el primer trimestre provoca anomalías somáticas a nivel de la cara y de las órbitas oculares.

Para analizar la asociación entre ambas variables, se realizan estudios en los que se separan las variables en función del grado de consumo de alcohol: abstinencia, bebedores ocasionales (una vez por semana), bebedores regulares (mas de una bebida por semana) y bebedores diarios. También se separó en función del tipo de bebida (vino, cerveza, bebidas espirituosas)

Encontramos distintos resultados en los artículos analizados. Existe controversia en cuanto si el aumento del consumo de alcohol aumenta o no el riesgo de recién nacidos fisurados. Goncalves y cols³⁶ y Grewal⁴¹ y colaboradores afirmaron en estos dos artículos que si existía una asociación positiva entre ambas variables.

Goncalves y cols³⁶ en su estudio del tabaco y alcohol como factores de riesgo, determinó una OR de 2,06 en cuanto al consumo de alcohol, matizando que la OR aumenta dependiendo de la dosis de alcohol ingerida. Grewal y cols⁴¹ también analizaron las variables alcohol-tabaco, determinando al igual que Goncalves, que el riesgo de fisura labiopalatina aumentaba con el consumo de alcohol. Una ingesta elevada se relacionó con una OR 2,6.

En controversia con estos dos estudios^{36,41} se han revisado otras publicaciones^{42,43} que presentan hipótesis contrarias. DeRoo⁴² y Romitti⁴³ postularon que el aumento en la ingesta de alcohol no aumentaba el riesgo de malformaciones orales. DeRoo y cols⁴² por tanto, analizaron la cantidad de alcohol consumido estableciendo los parámetros en un consumo mayor o menor de 5 bebidas. Se concluyó que una ingesta de 3-4 bebidas aumentaba el riesgo de fisuras labio palatinas al obtener una OR de 3,2. Por otro lado un consumo superior a 5 bebidas se relacionó con una OR de 2,2; disminuyendo por tanto la OR al aumentar el consumo de alcohol. Asimismo, según Romitti y cols⁴³ existía relación entre la cantidad de alcohol consumido y el tipo de fisura. En su estudio determinaron que la OR aumentaba cuando se consumía mucho alcohol en un corto periodo de tiempo (borrachera). Sin embargo, no demostraron aumento significativo del riesgo. Este artículo estableció una OR 1,0 para ingestas entre 1-4 bebidas al mes. Si la madre ingirió más de 30 bebidas al mes la OR se redujo a 0,8;

por tanto, no aumentó el riesgo con el aumento de consumo.

Otros autores como Lorente y cols⁴⁴ y Bille y cols³⁴ no especifican si el riesgo aumenta o no ante una mayor ingesta. Sólo establecieron que, en sus estudios realizados, la OR fue mayor a 1 relacionándose por tanto el alcohol como factor de riesgo en el desarrollo de las fisuras labio palatinas. Lorente y cols⁴⁴ determinaron una OR de 2,28 en cuanto al consumo de alcohol y la prevalencia de fisuras orales. Este estudio ha sido citado numerosas veces en estudios posteriores, más concretamente, 98 veces. Además de analizar la relación entre alcohol y fisuras orales, establecieron asimismo la OR de madres fumadoras y su relación con hijos fisurados. Bille y cols³⁴ también encontraron una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el aumento de riesgo de fisuras en el recién nacido, apoyándose en los resultados obtenidos, ya que la fue ligeramente superior a 1 (OR 1,11) estableciéndose por tanto como factor de riesgo.

En contraposición a todas las hipótesis expuestas anteriormente, Meyer y cols⁴⁵ no hallaron relación entre la ingesta de alcohol materna durante el embarazo y las fisuras labio palatinas. Realizaron un estudio en el que tuvieron en cuenta distintas cantidades de alcohol consumido y el tipo de bebida. Una vez analizados estos factores, las OR obtenidas fueron 1,0, 1,1, y 0,9 en mujeres que consumieron menos de 1, entre 1 y 3, y 3 o más bebidas por semana respectivamente. Por tanto, según Meyer no existe relación entre un consumo bajo de alcohol y las fisuras orales

En cuanto a la interacción entre mutaciones genéticas, malformaciones congénitas y consumo de alcohol durante el embarazo, destaca un artículo de Boyles y cols²⁶ en el cual hacen un análisis de la interacción entre consumo de alcohol y mutaciones en el gen del Alcohol deshidrogenasa1. El aumento del riesgo se produjo cuando la madre consumió alcohol y el feto carecía de dicha enzima por mutación del gen. Por tanto, el efecto teratogénico del alcohol dependía de la capacidad genética de la madre y el feto para metabolizar el alcohol. Las madres que bebieron más de 5 bebidas alcohólicas obtuvieron una OR de 2,6. Si además de esta circunstancia, el feto carecía de la enzima alcohol deshidrogenasa, la OR se elevaba a 3.

1.1.4.2.3. Edad

Al analizar la edad de los padres como posible factor etiológico en el desarrollo de las fisuras labio palatinas, existen evidencias de que las mujeres por encima de los 35 años, tienen un doble riesgo de tener un niño con FLP.^{46,47}

Los resultados del artículo de Bille C y cols⁴⁶ determinan que el riesgo de fisura labio palatina aumentaba cuando los padres presentaban edad elevada, considerando este hecho cuando la madre supera los 39 años y 49 años el padre. Las OR obtenidas fueron 1,2 y 1,12 para la madre y el padre respectivamente. La edad de padre aumentaba la prevalencia si la madre es mayor, si este requisito no ocurre, no influye la edad del padre en el riesgo de fisuras orales.

Martelli y cols⁴⁷ en su artículo relacionan la aparición de fisuras con la edad de la madre, pero no con la del padre, ya que ésta no pudo ser determinada como factor de riesgo ya que se obtuvo una OR de 0,4. En cuanto a la madre, edades comprendidas entre 26 y 35 años y mayores de 35 redujeron el riesgo de fisura labio palatina en comparación con madres menores de 25 años. En este documento se recogen los resultados de otros artículos los cuales varían según la población en la que se realizó: de acuerdo con la literatura,⁴⁷ en China si existe relación entre ambas variables, en cambio estudios realizados Canadá, Irán, Holanda y Sudamérica no reflejaron asociación entre edad materna y fisura labio palatina.

Materna y cols⁴⁸ publicaron un estudio en el cual también relacionaron la edad de los padres y el riesgo de dar a luz a un hijo con fisura labio palatina. Las conclusiones que se plantearon fueron: madre joven, mayor riesgo de hijo con fisura labio palatina. Asimismo, existía mayor riesgo con edad avanzada de los padres. La metodología empleada para obtener dichos resultados fue la realización de un cuestionario sobre la edad a los padres de 769 casos de nacimientos fisurados a partir de un registro de 10.000 nacidos.

1.1.4.2.4. Orden en el nacimiento

Actualmente no es significativa la asociación entre orden del nacimiento del recién nacido y aumento del riesgo de fisuras orales tal y como se registra en el artículo de Martelli y cols⁴⁷ mediante una OR de 0,6.

1.1.4.2.5. Enfermedad

La aparición de determinadas patologías durante el embarazo de la madre tales como diabetes, fenilcetonuria, enfermedades virales, bacterianas o anemia alteran el equilibrio en el desarrollo y aumentan el riesgo de fisuras en el recién nacido. No obstante a lo largo de investigaciones publicadas, también se recoge que el riesgo disminuye si se aumenta la ingesta de folato, ya sea por medio de suplementos de ácido fólico o de multivitaminas.

Correa y cols,²⁷ analizaron la presencia de diabetes en la madre como posible factor de riesgo en la aparición de fisura labio palatina. Compararon dicha enfermedad con la ingesta o no de la madre de suplemento vitamínico. Los resultados de sus investigaciones fueron reveladores: si la madre era diabética, pero tomó durante el embarazo suplementos vitamínicos, la OR se redujo a 0,15 poniéndose de manifiesto el evidente efecto protector de los suplementos. En cambio, si la madre no ingirió dichas vitaminas, la diabetes en la madre se presenta como un claro factor de riesgo en la aparición de fisuras orales, aumentándose el riesgo casi 4 veces ya que la OR fue de 3,90.

Botto y cols²⁸ analizaron la relación entre enfermedad durante el embarazo (fiebre) y el riesgo de fisuras orales. En este artículo se trató de determinar si el riesgo disminuye ante la ingesta de ácido fólico. Los resultados fueron asimismo concluyentes, confirmando el efecto protector del suplemento vitamínico. La OR disminuyó en aquellas madres que relataron fiebre durante el embarazo, pero tomaron ácido fólico. En cambio, la OR aumentó si no hubo ingesta de vitaminas por parte de la madre. OR 1,1 frente OR1,6 ante la ingesta vitamínica. El suplemento vitamínico por tanto reduce los riesgos asociados con la fiebre en el feto.

Otro estudio que confirma que la hipertermia durante el embarazo incrementa el riesgo de fisuras orales en el recién nacido, es el publicado en 2010 por Shahrukh y cols.²⁹ En este estudio de casos y controles se confirmó la relación de ambas variables, basándose en los datos estadísticos obtenidos con una OR superior a 1 (OR 1,28). Asimismo, se determinó que el riesgo fue mayor en aquellas mujeres que no tomaron tratamiento antipirético, por lo que se hace necesario un adecuado control de la fiebre para reducir los efectos negativos en el feto.

1.1.4.2.6. Estrés

Otro factor que puede causar alteraciones en el desarrollo del feto es la presencia de estrés materno a través de un aumento en la producción de corticosteroides.

Los momentos estresantes han sido asociados a elevados niveles de la hormona liberadora de corticotropina y a un aumento de los niveles de corticosteroides durante el embarazo. Además, el estrés se asocia al consumo de tranquilizantes y corticoides, los cuales han sido calificados como teratógenos para el feto. El estrés asimismo favorece el consumo de alcohol o tabaco, y hace que la madre tenga una dieta más desequilibrada, reduciéndose la ingesta de nutrientes; aumentando todo ello el riesgo de fisuras orales.

Carmichael S y cols⁴⁹ establecieron una asociación positiva entre eventos estresantes durante el embarazo y el aumento en el riesgo de fisuras orales. A través del estudio de mujeres embarazadas, se concluyó que al menos un evento estresante durante el embarazo se asociaba con OR de 1,4 estableciéndose por tanto como factor de riesgo. Los momentos que generaron estrés en la madre y que se recogieron en este estudio fueron muerte de una persona cercana, pérdida de trabajo o divorcio.

Siete años más tarde del estudio anterior,⁴⁹ Carmichael y cols⁵⁰ publicaron nuevos resultados buscando relación entre ambas variables. Se volvió a establecer asociación positiva entre estrés durante el embarazo y riesgo de descendencia fisurada basándose en OR de 1,03. En este estudio además se relacionó si el consumo de ácido fólico reduce el riesgo o no. Los resultados confirmaron el efecto protector del

suplemento vitamínico. El grupo de embarazos que refirieron algún evento estresante y tomaron ácido fólico obtuvieron una OR de 1,42, mientras que el riesgo aumentó más del doble (OR 2,35) en aquellas mujeres que no consumieron durante el embarazo suplemento vitamínico.

Durante el congreso anual de la Sociedad Europea de Ortodoncia, en el año 2012, la doctoranda de la presente tesis doctoral y sus directores, presentaron el póster titulado: “Depresión durante el embarazo en el riesgo de fisura labio palatina: estudio de casos-control”. (Anexo 1) En dicha investigación se presentaron los resultados obtenidos al analizar dicha variable en una muestra de fisurados del Sur de España. Los resultados obtenidos indicaron un mayor riesgo de fisura labio palatina en madres con episodios de depresión durante el embarazo. (OR= 4,286)

1.1.4.2.7. Obesidad

El aumento de sobrepeso en una mujer embarazada es considerado como factor de riesgo en la etiología de las fisuras orales. La nutrición deficiente de la madre hace que se aumente el riesgo.

Los estudios analizados ^{51,52,53} confirman la relación de causalidad entre ambas variables.

Stothard y cols ⁵¹ realizaron una revisión y metanálisis de la literatura entre 1966 y 2008 con respecto a la relación entre obesidad materna y el riesgo de desarrollo de estas malformaciones. Los resultados mostraron dicho factor de riesgo como implicado en la etiología de las fisuras al obtenerse una OR superior a 1 (OR 1,20).

Cedergren y cols ⁵² diseñaron un estudio para tratar de relacionar obesidad materna con el riesgo de fisura labio palatina. Para ello dividieron la muestra según el índice de masa corporal y los resultados obtenidos confirmaron que las mujeres obesas (índice de masa corporal >29) presentaban mayor riesgo de tener descendencia con fisura labio palatina ya que la OR fue de 1,30.

Asímismo. Stott-Miller M y cols⁵³. también encontraron relación entre obesidad materna y el riesgo de malformaciones. Los resultados de sus investigaciones arrojaron una OR de 1,26. Además trataron de analizar la relación con madres diabéticas. Sin embargo, los resultados fueron altamente imprecisos e inconsistentes; los resultados podrían deberse a un factor de confusión o a una asociación desconocida. Se necesitan por tanto mayores medidas de exposición que ayuden a distinguir entre estas dos posibilidades.

1.1.4.2.8. Acido fólico

Se han escrito a lo largo de la literatura numerosos artículos sobre los efectos de suplementos vitamínico y de ácido fólico en el embarazo. Aunque se pone de manifiesto el efecto protector que tienen sobre las malformaciones en el feto, hay que destacar que debemos interpretar los datos con cierta cautela, ya que los estudios que se han realizado no son aleatorizados y pueden presentar sesgo de error. Sólo los estudios a doble ciego pueden determinar los verdaderos efectos preventivos del ácido fólico. Otras conclusiones obtenidas a nivel general una vez analizada la literatura, es que no existe consenso sobre la dosis de suplemento administrada. ¿A partir de que cantidad se considera beneficiosa? ¿80 mg? ¿60mg? Algunos artículos determinan la dosis adecuada como <1mg, sin embargo, la mayoría de los artículos no miden ni mencionan la dosis exacta administrada. Tampoco existe consenso con respecto al concepto que cada autor interpreta en su artículo de “suplemento”. Algunos autores entienden por suplemento únicamente a la administración de ácido fólico; otros al de multivitaminas y un último grupo de autores especifican que administran las dos cosas. Además, dentro del concepto de suplemento multivitamínico se puede incluir el ácido fólico, ya que éste es una vitamina. Por todo ello los resultados que obtenemos a lo largo de la literatura son distintos y no pueden ser consensuados.

En cuanto a los metanálisis analizados, Murray y cols⁵⁴ revisaron los estudios más recientes, estableciendo que es necesario centrar futuras investigaciones en busca de los efectos de altas dosis de ácido fólico y la prevalencia de fisuras orales, todo ello mediante el uso de ensayos clínicos aleatorizados, ya que apenas se han realizado este tipo de artículos y sin embargo son los que menos inducen a error.

Badovinac y cols⁵⁵ realizaron un metanálisis de la literatura acerca del efecto protector de la ingesta de suplementos de ácido fólico durante el embarazo y la prevención de fisuras orales. En dicho metanálisis se analizaron 5 estudios prospectivos de cohortes y 12 estudios de casos y controles confirmándose en todos ellos, los beneficios del ácido fólico.

Otro de los metanálisis revisados fue el de Johson y cols⁵⁶, en el cual confirmaron que el uso de suplemento vitamínico estaba inversamente relacionado con la fisura labio palatina basándose en una OR obtenida inferior a 1 (OR 0,75).

Wilcox y cols⁵⁷ elaboraron un estudio de casos y controles en el cual exploran el papel de los suplementos de ácido fólico, folatos en la dieta y multivitaminas en la prevención de las fisuras orales. El menor riesgo se obtuvo en madres con dietas ricas en folato y que además tomaron suplementos de ácido fólico y multivitaminas. Ante estas circunstancias la OR obtenida se redujo a 0,36. Por tanto, según el estudio de Wilcox, los suplementos de ácido fólico reducen un tercio el riesgo de tener un hijo con fisura labio palatina.

Van Rooij y cols⁵⁸ también apoyaron esta asociación, demostrando en su estudio que la ingesta de suplemento de ácido fólico era beneficiosa para reducir el riesgo de fisura labio palatina en un 47 % (OR 0,53). Además si la madre tomó una dieta rica en folato, junto con suplemento vitamínico, la OR se redujo aún más en este grupo (OR: 0,26, 95% CI: 0,09, 0,72), demostrando por tanto el efecto adicional de los alimentos ricos en folato

Chávez- Corral y cols⁵⁹ analizaron los déficits de folato en las células rojas de la madre y el posible riesgo de fisura labio palatina en el hijo. Los resultados revelaron asociación entre ambas variables. El riesgo se aumentó casi 3 veces con una OR de 2,90, estableciéndose por tanto que en los recién nacidos cuyas madres presentaban déficits de folato en las células rojas, se incrementaba el riesgo de fisura labio palatina.

Otra investigación que también confirma el efecto protector del ácido fólico es el de casos y controles de Shaw y cols⁶⁰ basándose en una OR 0,88.

Asímismo, las alteraciones genéticas también se han asociado con la ingesta de ácido fólico; es el caso del estudio publicado por Bufalino y cols,⁶¹ en el cual se relacionaban alteraciones en el metabolismo de esta vitamina y el riesgo de fisura labio palatina. Para ello analizaron mutaciones en cuatro genes que codificaban proteínas relacionadas con el metabolismo del ácido fólico. Los resultados indicaron que las madres que presentaban alteraciones en dichos genes tenían casi seis veces más riesgo de tener descendencia fisurada (OR 5,75). Además, se trató de relacionar si un suplemento vitamínico tomado durante el embarazo mitigaba los efectos de dichas alteraciones cromosómicas. Los resultados establecieron que, si la madre no tomaba ácido fólico y presentaba mutaciones en dichos genes, el riesgo aumentaba ocho veces (OR 8,34).

El ácido fólico también reduce el riesgo de fisuras cuando la madre consume alcohol y /o tabaco durante el embarazo. Bille y cols³⁵ analizaron ambos factores de riesgo conjuntamente y establecieron conclusiones además de sobre el alcohol y el tabaco, sobre la ingesta de ácido fólico durante el embarazo. Confirmaron el efecto protector de éste, basándose en la OR obtenida en este estudio de casos y controles la cual fue 0,75.

Boogaard y cols⁴⁰ relacionaron exclusivamente el tabaco con la ingesta de ácido fólico. Establecieron resultados obtenidos a partir de la inactivación de MSX1 con el tabaco y el consumo vitamínico en los primeros meses del embarazo. La OR indicó un riesgo de 2,8 si la madre tomó suplemento vitamínico. Se redujo la OR ya que sin suplemento ésta se determinó en 3,2; pero no tanto como para neutralizar los efectos nocivos del tabaco.

Por otro lado, los artículos analizados que establecen relación entre ácido fólico y alcohol son los de Meyer y cols⁴⁵ y Romitti y cols.⁴³

Meyer y cols⁴⁵ analizaron la relación entre la ingesta de alcohol materna durante el embarazo, las fisuras labio palatinas y el suplemento de ácido fólico ya que éste podría disminuir el efecto nocivo del alcohol en el feto. Mujeres que afirmaron no haber tomado suplemento vitamínico durante el embarazo y que consumieron 1 bebida a la

semana, obtuvieron una OR de 2,4. Para el grupo de mujeres que si tomaron suplemento vitamínico la OR se redujo a 0,56. Por tanto, Meyer y cols también confirman que el riesgo de fisuras labio palatinas se reduce con la ingesta de dichos suplementos. Romitti y cols⁴³ afirmaron que la OR aumentaba en aquellas madres que ingirieron alcohol y no tomaron suplemento vitamínico al determinarse una OR de 1,6. El consumo de alcohol y la aparición de fisuras en los recién nacidos, según Romitti está influenciado por el tipo de bebida alcohólica y por el consumo de ácido fólico.

La única investigación encontrada de los anteriormente revisados que no muestra relación entre el posible efecto protector del ácido fólico y las fisuras labio palatinas es el llevado a cabo por Czeizel y cols en 2004.⁶² Se trata de un estudio de cohortes con una muestra de 3056 mujeres. Las conclusiones establecen que un suplemento de 6mg de ácido fólico en el primer mes del embarazo reducía el riesgo de malformaciones cardiovasculares o defectos ventriculares, pero no ejercían ningún un efecto protector sobre las fisuras labio palatinas, ya que la OR seguía siendo superior a 1 (OR 1,50).

1.1.4.2.9. Zinc

Hozyasz K y cols⁶³ en 2009 publicaron en la revista *British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* un trabajo en el cual se establecía evidencia entre los niveles maternos de zinc y el riesgo de fisuras orales en la descendencia. Niveles de zinc inferiores a 47.1umol/L aumentaban el riesgo de fisura labiopalatina en el hijo (OR 2,5).

Krapels y cols⁶⁴ también avalaron estos resultados ya que publicaron un estudio en el cual analizaron la sangre de madres con y sin hijos fisurados para comprobar la relación existente entre ambos grupos de niveles de Zinc. Los resultados eran acordes con el resto de artículos publicados en la literatura:^{63,65,66} niveles maternos bajos de zinc en sangre, aumentaban el riesgo en el hijo de sufrir malformaciones congénitas, en este caso, fisuras labiopalatinas. Los resultados fueron respaldados con una OR de 2,0.

Tamura y su equipo de colaboradores ⁶⁵ trataron de establecer relaciones en poblaciones específicas; más concretamente en la filipina ⁶⁵ y en la de Utah ⁶⁷. Los autores obtienen evidencia de que las concentraciones bajas de zinc en plasma eran comunes en las mujeres filipinas con hijos fisurados, y que altas concentraciones de zinc en plasma estaban asociadas con un menor riesgo de fisuras labio palatinas en sus hijos.⁶⁵ Este dato se reflejó en la OR ya que ésta disminuía cuando aumentaba el porcentaje de zinc en plasma. OR 1 para la menor concentración de plasma y OR 0,26 para la mayor concentración de zinc en plasma registrada. 4 años más tarde Munger y cols ⁶⁷ trataron de analizar si dicha relación ocurre también en la población de Utah. Los resultados son diferentes a los obtenidos en 2005 en la población filipina; ya que no se encontró asociación positiva que relacionara niveles pobres de zinc en el plasma materno con el aumento del riesgo de fisuras orales en Utah. La OR obtenida en la población de Utah fue inferior a 1 (0,64) por tanto no se pudo determinar como factor de riesgo asociado a las fisuras orales en dicha población.

Shah D y cols ⁶⁶ remarcaron en su publicación que sería beneficioso para la prevención de las fisuras orales, introducir un suplemento de zinc en el embarazo. No obstante, no existen estudios suficientes que demuestren un resultado positivo, por lo que la evidencia es conflictiva. Este estudio no apoya el suplemento de zinc como rutina para mejorar resultados en el embarazo.

1.1.4.2.10. Fármacos

El efecto teratógeno que determinados fármacos provocan en el feto es ya ampliamente conocido y no es específico de las fisuras labio palatinas.

Los artículos revisados analizan los efectos que los fármacos antiepilépticos ^{68,69} corticosteroides ⁷⁰ y benzodiacepinas ⁷¹ provocan en el feto.

Por tanto, Kjær D y cols ⁶⁸ realizaron un estudio para comprobar el efecto de los fármacos antiepilépticos, y si éstos se veían reducidos ante la ingesta de ácido fólico en los primeros meses de gestación. Aunque son necesarios más estudios, los resultados de Kjær y su equipo confirmaron la hipótesis planteada: la ingesta de ácido fólico reducía

los efectos de los fármacos antiepilépticos en el feto, pero no los eliminaba. La OR sin la ingesta de suplementos fue de 1,47 frente a un OR de 1,27 con suplemento.

Montouris y cols ⁶⁹ publicaron una revisión analizando la incidencia de malformaciones en el feto, en madres epilépticas que fueron tratadas con oxcarbazepina. Revisaron la tasa de nacimientos con malformaciones tras exposición materna a oxcarbazepina. De las 248 madres que recibieron terapia con dicho fármaco, se encontraron 6 casos de malformaciones, estableciéndose una tasa de 2,4%. Dicha tasa de malformaciones en la población general es de 2-4 % por lo que esta revisión estableció que, comparado con recién nacidos en la población general, los recién nacidos de mujeres en tratamiento con oxcarbazepina no parecía aumentar el riesgo de malformaciones. No obstante, se necesitan más estudios con una muestra mayor para confirmar la seguridad de dicho fármaco en el embarazo.

Otro grupo de fármacos que tienen repercusiones en el feto son los corticosteroides. Park-Wyllie y cols ⁷⁰ establecieron que la exposición a estos fármacos en el primer trimestre del embarazo aumentaba el riesgo de fisuras orales más de tres veces (OR 3,35). Para llegar a estas conclusiones, se realizaron estudio de cohortes y un metanálisis de estudios epidemiológicos previos. De entre todos los corticosteroides, se analizaba más exhaustivamente el papel de la prednisona, la cual no representaba un riesgo teratogénico para los humanos administrado a dosis terapéuticas, sin embargo, aumentaba el riesgo de fisuras orales.

Para concluir con esta revisión de la literatura, un artículo publicado en 2011 por Marinucci y cols ⁷¹ analizaba el efecto mutagénico y genotóxico del diazepam, y la relación con las fisuras orales. Asimismo se pone de manifiesto que los datos existentes sobre este tema son contradictorios por lo que es necesario realizar futuras investigaciones sobre los efectos de estos fármacos y su repercusión en las fisuras labio palatinas.

A raíz de la revisión de la literatura sobre los factores maternos implicados en el desarrollo de la fisura labiopalatina; la doctoranda de la presente tesis doctoral y sus directores, llevaron a cabo un metaanálisis con sus resultados, y su consecuente publicación. ⁷² (ANEXO 2)

De forma paralela; durante el 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ortodoncia, se analizó la influencia de factores maternos en el desarrollo de la fisura labio palatina en una muestra de población del sur de España. Los resultados obtenidos se presentaron en formato póster. Los resultados no arrojaron ninguna asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la muestra analizada y las variables. (Anexo 3)

1.2. FISURAS ORALES Y OCLUSIÓN DENTARIA

Una vez analizados los factores etiológicos en el desarrollo de fisuras labiopalatinas, pasaremos a revisar la literatura descrita con respecto a las características oclusales más comunes a tener en cuenta en pacientes fisurados. Dichas características presentes en pacientes con fisura labio palatina son: crecimiento maxilo-mandibular alterado y anomalías dentarias. Los pacientes fisurados tienen entre 3 y 4 veces más probabilidades de presentar alteraciones dentarias.⁷³

Por ello, se hace necesario un tratamiento ortodóncico y dental multidisciplinar desde la infancia hasta la edad adulta debido a estas alteraciones dentales y de crecimiento. En determinados casos es necesaria cirugía ortognática una vez finalizado el crecimiento del paciente.

1.2.1. Desarrollo maxilar en el paciente fisurado

Los pacientes con fisura labio palatina presentan un crecimiento maxilar diferente a sujetos no fisurados. Diversos estudios describen y analizan las diferencias en morfología craneofacial^{74,75,76,77}

El crecimiento del maxilar se realiza en los tres sentidos del espacio y ocurre a expensas de las suturas maxilares. Como ya se ha descrito previamente, dicho crecimiento junto al desarrollo normal de la estructura facial, depende de la presencia de un adecuado funcionamiento sutural así como de un apropiado desarrollo maxilar. La

presencia de fisuras orales alterará dicho equilibrio, provocando por tanto un inadecuado desarrollo maxilar.

En base a esto, diversos autores han analizado la relación entre el crecimiento maxilar y la gravedad de la fisura; Peltomaki y cols⁷⁸ concluyeron que cuanto mayor sea la gravedad y el tamaño de la fisura, mayor deterioro del crecimiento maxilar.

Posteriormente, Chiu y cols⁷⁹ publican una revisión en *Cleft Palate and Craniofacial Journal*, para tratar de analizar más en profundidad la posible relación entre ambas variables (relación entre la gravedad de la fisura y el crecimiento maxilar). Tan sólo cuatro estudios cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en la revisión. Como consecuencia de la heterogeneidad de los resultados no fue posible obtener conclusiones sobre la relación entre la fisura labio palatina grave y un crecimiento desfavorable del maxilar.

En cuanto a la influencia que ejerce la cirugía temprana del paciente fisurado en el desarrollo del maxilar, existe controversia a lo largo de la literatura.

Por un lado, se ha descrito que el tejido cicatricial (consecuencia de dicha cirugía) es considerado el principal factor que impide un desarrollo adecuado del maxilar. La literatura indica que la cicatriz en el labio causaría un desequilibrio en la presión que ejercen los tejidos blandos sobre el maxilar; afectando por tanto a su crecimiento. Asimismo, la cicatriz en el paladar, consecuencia de la cirugía reparativa, impediría directamente el crecimiento normal de la base esquelética maxilar.^{80,81,82,83}

Sin embargo, otros estudios indican que el maxilar no está influenciado por la cirugía. Según un estudio realizado en pacientes fisurados de dieciocho meses de edad, no operados, se encontró que el maxilar está alterado desde el nacimiento.⁸⁴ Este hallazgo le restaría importancia al tejido cicatricial, consecuencia de la cirugía, como factor etiológico de la falta del desarrollo maxilar superior.

1.2.1.1. Desarrollo maxilar transversal

La alteración del desarrollo del maxilar, originado por la presencia de fisuras orales, involucra una serie de anomalías transversales tanto a nivel dentario como esquelético.⁸⁵

Tal y como se ha analizado, el maxilar en sujetos con fisura labio palatina se encuentra comprimido debido a que existe un defecto en su propio crecimiento y así como al tejido cicatricial.^{86,87,88,89}

Heidbuchel y Kuijpers-Jagtman⁹⁰ analizan la dimensión transversal a nivel canina. Los resultados concluyen que existe una menor anchura canina en pacientes fisurados frente a controles, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Sin embargo, existe controversia con otros artículos, ya que da Silva y cols,⁹¹ y Bishara y cols,⁹² en estudios realizados en pacientes fisurados que no habían sido operados, obtuvieron resultados similares.

Con respecto a la dimensión transversal a nivel posterior (tomando como referencia la anchura intermolar) la literatura indica que dicha anchura es significativamente menor en pacientes fisurados frente a no fisurados.^{90,93}

No obstante, cabe aclarar que el tamaño y forma de arcada está influenciado por un equilibrio funcional determinado por fuerzas musculares, periorales, labiales o presión de la lengua;^{94,95,96} por lo que el desarrollo de la forma de arcada en pacientes fisurados podría verse afectado por las adaptaciones funcionales y la cirugía reparativa a la que son sometidos.

Asimismo, es necesario tomar las conclusiones de los estudios con cautela, ya que las diferencias en los resultados obtenidos podrían deberse al uso de distintos puntos de referencia. Desafortunadamente, a día de hoy no existe unanimidad sobre qué puntos de referencia serían clave a la hora de analizar la dimensión transversal del maxilar en pacientes fisurados. Diversos puntos de referencia han sido descritos y discutidos por diferentes investigadores, por lo que no es posible comparar estudios entre sí. Debido a que no se ha alcanzado un acuerdo universal sobre cómo debe ser

determinada la dimensión transversal del arco dentario, se hace complejo poder comparar conclusiones entre estudios.⁹⁷

1.2.1.2. Desarrollo maxilar sagital

El crecimiento sagital maxilar se produce por un crecimiento sutural así como por un crecimiento en la tuberosidad del maxilar. La aposición producida en tuberosidad crea crecimiento en sentido anteroposterior del maxilar.

Dichos procesos, en los individuos no fisurados, están asociados a características genéticas; así como también al estímulo y equilibrio funcional del paciente.^{98,99.}

En cuanto a pacientes fisurados, a lo largo de la literatura se ha descrito que existe una tendencia a una discrepancia anteroposterior esquelética negativa. Son diversos los estudios que reafirman esta correlación entre variables. Según Ye B y cols,¹⁰⁰ existe una discrepancia sagital maxilo mandibular negativa en pacientes fisurados, en comparación con pacientes controles.

Diversos autores^{75,101} concluyen que la clase III esquelética es debida a una posición menos avanzada del maxilar. Asimismo, se ha descrito que el tipo y severidad de la fisura está asociado con una restricción en el crecimiento del maxilar; favoreciendo así la clase III molar y esquelética.¹⁰²

Es una característica ampliamente contrastada, el hecho de que el crecimiento sagital del maxilar en pacientes fisurados es insuficiente;^{103,104,105,106} pudiendo estar condicionado por varios aspectos: componente genético del fisurado, factores ambientales, o bien como consecuencia de la cirugía reparativa primaria.

Al igual que se planteó previamente, existe controversia acerca del papel que ejerce dicha cirugía en el desarrollo maxilar sagital del fisurado.¹⁰¹ Algunos investigadores,^{107,106} afirman que las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas por los cirujanos a la hora de la reparación quirúrgica de la fisura, influye en el crecimiento del maxilar. Al evaluar pacientes fisurados operados mediante distintas técnicas quirúrgicas, en un grupo de fisurados operados se llegan a alcanzar niveles de crecimiento y desarrollo similares a los del grupo control, mientras que en el otro grupo

de operados, los resultados de crecimiento maxilar a largo plazo no fueron igual de exitosos.

Por otro lado, diversas publicaciones afirman que el crecimiento maxilar en el paciente fisurado no está influenciado por el tipo de cirugía. Ortiz-Monasterio¹⁰⁸ demostró que, en pacientes fisurados que no habían sido operados, existe un crecimiento sagital normal del tercio medio facial. Otros autores comparan crecimiento maxilar en pacientes a los cuales se les ha realizado distintas técnicas quirúrgicas. Los resultados son evaluados a largo plazo. A los 6 años de edad, no encuentran diferencias estadísticamente significativas, de forma que la dimensión sagital tiene valores similares entre fisurados operados y no fisurados¹⁰⁹ Los mismos pacientes del estudio anterior fueron nuevamente evaluados a la edad de 10 años para comprobar si seguían presentando un crecimiento maxilar similar al grupo de fisurados no operados. Aunque hubo una ligera retracción del maxilar y tendencia a clase III esquelética; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a crecimiento entre pacientes operados mediante distintas técnicas quirúrgicas.¹¹⁰

Como se acaba de revisar, son diversos los estudios publicados que concluyen que esqueléticamente existe una discrepancia sagital negativa en pacientes fisurados. Sin embargo, ¿Qué ocurre a nivel oclusal? ¿Existe evidencia científica que arroje resultados sobre la discrepancia sagital a nivel molar en pacientes con fisura labio palatina?

En 2011, Vettore y cols¹¹¹ analizan la clase molar en una población brasileña de pacientes con fisura labiopalatina. Dentro de la muestra de su estudio, en los pacientes con edades comprendidas entre 6 y 12 años, el 13% de ellos presentaron clase III molar; aunque no se encontró relación estadísticamente significativa. Sin embargo, para pacientes mayores de 12 años, los autores establecen otro criterio para determinar la clase molar, dificultando así la comparación entre variables. Analizan las características maloclusivos de fisurados mediante el índice DAI, que establece diversos criterios tales como apiñamiento, resalte, mordida abierta o relación antero-posterior. Este hecho que pone de manifiesto la gran heterogeneidad a la hora del estudio de variables en pacientes fisurados no es única.¹¹²

Otro estudio publicado en 2016 que analiza la clase molar Angle es el de Gupta y cols¹¹³ en el cual establecen la clase molar en una población de pacientes fisurados en India. Sus resultados arrojan una mayor prevalencia de clase II y III de Angle en pacientes con fisura labiopalatina unilateral.

Como ya se ha comentado previamente, a lo largo de la literatura revisada referente a pacientes fisurados, no existe unificación de criterios a la hora de poder comparar estudios publicados, debido a la gran heterogeneidad de métodos diagnósticos a la hora de determinar la clase molar, clasificación del tipo de fisura, puntos de referencia, o bien si han sido sometidos previamente a cirugía reparadora de la fisura. Todos esta variabilidad de criterios suponen un límite para poder hacer comparaciones entre los artículos publicados.

1.3. ANOMALIAS DENTARIAS

Una vez analizada la etiología multifactorial y el crecimiento maxilar en pacientes con fisura labio palatina, podemos preguntarnos si existen algún tipo de característica clínica dentro del campo de la odontología que sea más frecuentes en pacientes fisurados. La literatura registra que en dichos pacientes (comparado con individuos no fisurados) existe una mayor frecuencia de anomalías dentarias, ya sea con alteración del número, forma o en su erupción.

Esta mayor prevalencia ocurre en pacientes sindrómicos, y por tanto en pacientes con fisura labio palatina, los cuales tienen entre tres y cuatro veces más probabilidades de presentar alteraciones dentarias;⁷³ más concretamente agenesias, seguido de la presencia de dientes supernumerarios, los cuales han sido considerados la segunda anomalía más frecuente presente en estos pacientes.¹¹⁴

Las anomalías dentarias se producen por alteraciones que afectan el proceso normal de odontogénesis y pueden afectar el número, tamaño, forma y estructura de los dientes.

No existe un acuerdo en cuanto a la clasificación de las anomalías dentarias. Basándonos en algunos autores como Barbería o Pinkham;^{115,116} proponemos la siguiente clasificación:

- a. Anomalías de numero:
 - a. Hiperodoncia (supernumerarios).
 - b. Hipodoncia (agenesias)
 - i. Oligodoncia
 - ii. Hipodoncia
 - iii. Anodoncia
- b. Anomalías de tamaño:
 - a. Microdoncia
 - b. macrodoncia
- c. Anomalías de erupción:
 - a. Erupción ectópica
 - b. Impactación
- d. Anomalías de morfología:
 - a. Taurodontismo
 - b. Conoidismo
 - c. “Dens in dente”
 - d. Hipoplasia del esmalte
 - e. Dislaceración
 - f. Dens evaginatus
 - g. Dens invaginatus.

Dentro de toda esta gran variabilidad de alteraciones, nos centraremos en describir las anomalías de número que son a su vez las más frecuentes en pacientes fisurados y que se produce por alteraciones en el desarrollo de la lámina dental.

El diagnóstico temprano de una anomalía dentaria, a través de un examen clínico y radiográfico de rutina, evita una serie de complicaciones tales como: dientes que no han erupcionado o retrasados en su erupción, rotaciones, desplazamientos dentales o exfoliaciones prematuras. El diagnóstico, por tanto, es vital para la planificación del tratamiento del paciente. Muchas de estas alteraciones implican espacios edéntulos en la arcada que deberán ser cerrados mediante tratamiento ortodóncico, prótesis o implantes. Muchos de los pacientes ortodóncicos tienen altas tasas de anomalías dentarias. Si no se detectan estas alteraciones, el tratamiento ortodóncico se puede complicar, por lo que un buen diagnóstico y planificación en la planificación de tratamiento llevará al éxito ortodóncico en pacientes con alteraciones dentarias.^{117,118.}

1.3.1. AGENESIAS

1.3.1.1. Agenesias no sindrómicas.

La formación de los órganos dentales se desarrolla aproximadamente entre el quinto mes de vida intrauterina y el nacimiento, y constituye un hecho de vital importancia para el ser humano debido a la relevancia que tiene la dentición en las numerosas funciones que realiza un ser humano a lo largo de su vida.

La odontogénesis consta de complejos procesos que involucra procesos de estructuración y calcificación de los dientes, los cuales están sujetos a sufrir alteraciones que darían lugar a un fracaso en el desarrollo de la dentición temporal o permanente. Una de estas alteraciones puede afectar a cambios en el número de la fórmula dentaria, lo que técnica y científicamente se denomina «agenesia dental», la cual se han definido a lo largo de la literatura como la “ausencia de uno o más dientes deciduos o permanentes” o la “ausencia de un diente permanente o del germen”. Según la cantidad de dientes ausentes, se han registrado diferentes términos tales como: agenesia, hipodoncia, oligodoncia, anodoncia^{117,118,119,120}

La ausencia de piezas dentarias, ya sea total o parcial, trae consigo una serie de consecuencias que se enmarcan en los ámbitos funcional, estético, psicológico y social. Es importante obtener un diagnóstico correcto de las agenesias mediante un exhaustivo estudio clínico que incluya una adecuada historia clínica con registro de posibles exodoncias previas, cronología de erupción del paciente, examen clínico intraoral y el estudio radiográfico correspondiente. Este tipo de registros clínicos son imprescindibles para establecer la fiabilidad y validez del diagnóstico de una agenesia dentaria.

La ausencia de dientes tiene como consecuencia variaciones entre ambos maxilares, alteraciones faciales, y hasta cambios psicológicos en los pacientes. Según el caso, los tratamientos varían desde una odontología restauradora o protésica hasta un tratamiento multidisciplinar en casos más graves, incluyendo ortopedia, ortodoncia, restauradora o protésico y hasta la cirugía.



Figura 4: agenesias de primeros premolares inferiores junto con la no exfoliación de primeros molares temporales

1.3.1.1.1. ETIOLOGÍA

Entre las causas que pueden explicar la aparición de esta alteración de número destacan las siguientes:

- Teoría filogenética

Explica la agenesia como una disminución fisiológica de la dentición del hombre moderno. La herencia ha sido aceptada como factor causal por diversos autores, al observar en la gran mayoría de los casos una distribución familiar de esta enfermedad.

- Factores ambientales:

Entre los factores ambientales asociados, se ha registrado la influencia de: traumas dentales o faciales, múltiples agentes de quimioterapia y radioterapia durante etapas críticas del desarrollo, infecciones maxilofaciales durante la formación de los gérmenes dentales, enfermedades sistémicas como disfunción endocrina, sífilis, raquitismo, disfunción glandular; medicamentos como la talidomina, e infecciones como el sarampión y la rubéola durante el embarazo además de algunas patologías intrauterinas severas.

- Otros factores:

Obstrucción física y limitación de espacio para la erupción, ruptura de la lámina dental, anomalías funcionales del epitelio dental, alteraciones en el desarrollo de la fusión embriológica de la maxila y el proceso medial nasal ¹²⁰ Ha sido ampliamente estudiada la influencia de la genética en la etiología de las anomalías. Existen aproximadamente más de 200 genes involucrados en el desarrollo del diente, cuya formación está genéticamente determinada mediante la migración de las células de la cresta neural.

La agenesia no sindrómica ha sido relacionada con mutaciones en los genes PAX9 y MSX1, los cuales codifican factores de transcripción que juegan un papel crítico en el desarrollo del diente ^{120,121}

El gen MSX1 está ubicado en el cromosoma 4p16, y regula la señalización e interacción de tejidos durante las etapas tempranas del desarrollo dental, responsable de la agenesia de segundos premolares y terceros molares. La ausencia de uno o dos dientes es explicada por mutación del MSX1, o sea que este se relaciona en casos de oligodoncia. El PAX9, otro de los genes implicados, es un regulador importante de la organogénesis, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales. Sus mutaciones se asocian con la agenesia dental aislada familiar y con defectos en el desarrollo, que principalmente involucran los dientes posteriores. ^{120,121}

1.3.1.1.2. CLASIFICACIÓN

La ausencia dentaria se conoce con diferentes nomenclaturas, y su expresión puede variar desde la ausencia de una sola pieza, generalmente un tercer molar, hasta la de toda la dentición. Dichos términos varían según la cantidad de dientes ausentes e incluyen, agenesia, hipodoncia, oligodoncia y anodoncia.^{119-120.}

Agenesia dental.

Es el término más amplio porque implica que existe una anomalía en el desarrollo dental, teniendo como consecuencia la ausencia de uno o más dientes. Puede presentarse como una anomalía aislada sin un componente genético, o bien asociada a síndromes o desórdenes genéticos.

Hipodoncia.

El término hipodoncia es usado para indicar un desorden más complejo que involucra no sólo alteraciones en la formación, tamaño y anatomía de los dientes, sino también anomalías en la cronología de erupción. Se caracteriza por la ausencia de hasta cinco piezas.

Oligodoncia.

Literalmente significa “pocos dientes” y se aplica en situaciones clínicas de ausencia de seis o más dientes.

Anodoncia.

Se caracteriza por la ausencia completa de dientes, falta de desarrollo de toda la dentición. Se considera que la anodoncia es la expresión más completa de la oligodoncia, ya que implica la ausencia completa de dientes.

1.3.1.1.3. PREVALENCIA

La prevalencia de las agenesias en la dentición permanente varía entre 1,6% y 9,6%, llegando a 20% si se incluyen los terceros molares.^{117,121,122,123}

Asimismo, dicha prevalencia de agenesias en dentición permanente, varía según diferentes poblaciones.

Un meta análisis de treinta y tres publicaciones desde el año 1936 al 2011 concluye que la prevalencia media de agenesias se encuentra entre 2,2% y 10,1% (tabla 1).¹²⁴

| Autor | Año de publicación | País | Prevalencia agenesia. |
|-----------------|---------------------------|-------------|------------------------------|
| Silva Meza | 2003 | México | 2,7% |
| Gabris | 2006 | Hungría | 14,69% |
| Endo | 2006 | Japón | 8,5% |
| Sisman | 2007 | Turquía | 7,54% |
| Varela | 2009 | España | 6,5% |
| Behr | 2010 | Alemania | 12,6% |
| Celikoglu | 2010 | Turquía | 4,6% |
| Gomes | 2010 | Brasil | 6,3% |
| Vahid-Dastjerdi | 2010 | Irán | 9,1% |

Tabla 1: prevalencia de agenesias en población ortodóncica no sindrómica. Tabla modificada de Polder y cols.¹²⁴

En dentición temporal la prevalencia es menor; la cual se ha estipulado entre 0,5% y 0,9%.^{117, 121,122.} En cuanto al sexo, se han registrado mayores tasas de prevalencia de agenesias en mujeres que en hombres. (3:2)^{117, 121,122}

Por otro lado, respecto al diente ausente más afectado, excluyendo los terceros molares, la literatura indica que los dientes que presentan mayor prevalencia de agenesias son por este orden:^{117, 121,122}

- Segundos premolares inferiores
- Segundos premolares superiores
- Incisivos laterales superiores
- Caninos superiores
- Primeros premolares superiores

1.3.1.2. Agencias en pacientes con fisura labio palatina

Una vez descritas las características más relevantes de las agencias, analizaremos cuales son los aspectos más importantes cuando esta anomalía aparece en pacientes con fisura labio palatina.

De todas las anomalías dentales, la alteración más frecuente en pacientes fisurados son las agencias. Ante la relevancia de este hecho, podemos preguntarnos si la literatura publicada analiza cual sería la posible causa o factores que determina una mayor prevalencia de agencias en pacientes con fisura labio palatina.

La clave está en la hipótesis de la etiología de la agencia dental. Ya analizamos previamente que ésta tiene un origen embriológico. Si a este hecho le añadimos el factor de que en los pacientes fisurados existe ausencia de fusión entre el proceso maxilar y medial nasal, ambos variables participan en el desarrollo de anomalías dentales; sobre todo las que afectan al incisivo lateral.^{125,126,127}

Aparte de una causa embriológica, la genética también ha sido ampliamente estudiada como un factor etiológico determinante, ya que el aumento de la prevalencia de agencias en la población de fisurados no es un resultado únicamente de factores genéticos que influyen en la agencia, también contribuyen los genes implicados en la aparición de la fisura.¹²⁸

Hoy en día esta aceptado que la agencia está relacionada con una reducción significativa del tamaño dental. Como consecuencia, ambas variables (hipodoncia y microdoncia) se han observado de forma conjunta en un mismo paciente fisurado.¹²⁹

Asimismo, los pacientes que presentan retraso en el desarrollo de la dentición también han sido relacionado con un mayor número de agencias dentales en pacientes con fisura labio palatina.^{130,131,132}

1.3.1.2.1. PREVALENCIA

En cuanto a la prevalencia, se ha descrito a lo largo de la literatura que el incisivo lateral es el diente con una mayor prevalencia de agenesia, con una tasa que varía desde 66,7%.^{131,133} al 77%.^{130.}

Otros dientes más frecuentemente afectados por esta anomalía de número son los segundos premolares superiores seguido de segundos premolares inferiores.¹³⁴

Junto a las cifras de prevalencia general y el análisis de cual es el diente más frecuentemente afectado, se han analizado otras variables a la hora de determinar la prevalencia esta anomalía en pacientes fisurados.

Una de ellas es la ubicación de la agenesia encontrada, pudiéndose hallar en el mismo lado donde el paciente tiene la fisura o en el contrario. La agenesia también se puede ubicar dentro de la zona delimitada por la fisura o fuera.

En cuanto al primer parámetro, sobre la prevalencia según la agenesia se ubique en el lado de la fisura o no; se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de dientes ausentes y el cuadrante afectado por la fisura. ($p=0,02$);¹⁵ coincidiendo con numerosos estudios previos publicados que concluyen en afirmar que existe una mayor prevalencia de agenesias ubicadas en el lado de la fisura.^{15,135,136,137}

Estudios analizados, por tanto, han encontrado una mayor prevalencia de agenesias en el lado afectado de la fisura. Esto concuerda con la teoría de que una falta de fusión de los procesos que darían lugar al desarrollo de la fisura, sería determinantes para provocar también un fallo en el desarrollo de la lámina dental.¹³⁸

Otra variable a tener en cuenta es si la alteración se ubica dentro o fuera de la zona delimitada por la fisura. Según lo cual, la prevalencia de agenesias en pacientes con fisura labio palatina varía desde 48,8% a 75,9% si ésta es hallada dentro de la zona de la fisura.^{132,139}

Por otro lado, la prevalencia de hipodoncia desciende a tasas desde 27,7 % a 48,8% si ésta se ubica fuera de la región de la fisura. ^{15,128}

Los posibles factores que contribuirían a que la agenesia aparezca dentro o fuera de la zona delimitada por la fisura son alteraciones durante el proceso de la embriogénesis y / o posibles procesos iatrogénicos durante intervenciones quirúrgicas en el área de la fisura. Las intervenciones quirúrgicas que coinciden con fases iniciales de la odontogénesis podrían determinar algunas agenesias que se encuentra dentro de la zona. Sin embargo, las agenesias ubicadas fuera están más relacionadas con factores genéticos. ^{15,140}



Figura 5: agenesia 12,22 en paciente fisurado

1.3.2.SUPERNUMERARIOS

1.3.2.1. Supernumerarios no sindrómicos

A lo largo de la literatura se ha definido a los dientes supernumerarios con diferente nomenclatura; lo más común es el concepto de: “diente adicional al número normal de la dentición tanto en dentición temporal como en permanente”. Otros autores lo definen como: “aquellos dientes adicionales al número normal de dientes en la arcada, tanto en la permanente como en la temporal”. ¹⁴¹

También se conoce a estas alteraciones de número con diferente terminología como se registra en el metanálisis de Anthonappa y cols ¹⁴² del año 2012. Según el cual, se puede hacer referencia a ellos mediante: diente supernumerario, hiperodoncia, polidontismo, tercera dentición, superdentición, dientes duplicados, suplementarios, aberrates, conoides. Se emplean estos terminos para describir a aquellos dientes que son adicionales a los 20 dientes temporales y los 32 permanentes.

Otras definiciones de autores son: “Diente extra al numero “normal, estandar” de dientes”. ¹¹⁸ “Alteración de numero y morfología que conlleva a la formación de un diente en exceso”. ¹⁴³. O bien como registra Fleming; aquellos dientes adicionales al número normal de la dentición. Puede aparecer en un solo diente o en multiple, unilateral o bilateral, tanto en el maxilar como en la mandibula. ¹⁴⁴

El diagnóstico temprano de un diente supernumerario, a través de un examen clínico y radiográfico de rutina, evita y explica una serie de complicaciones: dientes que no han erupcionado o que están retrasados en su erupción, rotaciones, desplazamientos dentales, exfoliaciones prematuras, etc. ¹⁴² El plan de tratamiento que más se plantea es la exodoncia, aunque dependerá de cada caso en particular.

En cuanto a las características clínicas, las coronas pueden tener una apariencia normal o formas atípica en sus raíces; que pueden estar desarrolladas completamente o no. Aproximadamente 2/3 de los supernumerarios temporales y 1/4 de los permanentes erupcionan de forma normal. El resto permanece sin erupcionar y pueden derivar a complicaciones.



Figura 6: supernumerario en el cuadrante 4 sin formación radicular completa

A pesar de que la edad es un factor importante a la hora de evaluar la prevalencia de anomalías dentales, se considera un factor inapropiado para considerarlo en los dientes supernumerarios, ya que no existe una edad específica en el desarrollo de un supernumerario. Pueden ocurrir tanto en dentición temporal como en permanente.

La ausencia de supernumerarios en una edad concreta no implica que el sujeto no vaya a tener un supernumerario de forma más tardía. Solo indica que en la época de la exploración no hay evidencia de gérmenes de supernumerarios. Los gérmenes con un retraso en el comienzo de la mineralización podrían dar un falso negativo en el diagnóstico.

En general, los supernumerarios, más concretamente los localizados en la región anterior maxilar, pueden causar los siguientes problemas clínicos: fallo en la erupción de los incisivos superiores, rotación y apiñamiento, diastema o cierre prematuro de espacios, dilaceración, retraso o desarrollo radicular anormal de los dientes permanentes, reabsorción de las raíces de los dientes próximos al supernumerario, formación de un quiste, erupción en la cavidad nasal o erupción precoz de caninos.¹⁴¹

1.3.2.1.1. ETIOLOGÍA

La etiología de la presencia de dientes supernumerarios es desconocida, sin embargo hoy en día las teorías más aceptadas son:

- Teoría filogenética

Algunos autores la descartan, debido a que es una anomalía solitaria y que aparece de manera ectópica.

- Herencia autosómica recesiva, o ligado al cromosoma X.

La herencia también juega un papel importante en la aparición de los dientes supernumerarios. Se asocia la presencia de estos dientes con el sexo; concluyendo que hay una mayor predilección por el sexo masculino.

- Reacción a un factor medioambiental.
- Dicotomía del germen dental.

El germen dental se divide en dos partes iguales o de diferente tamaño, lo que trae como resultado dos dientes de igual tamaño o uno normal y el otro dismórfico

- Teoría de la lámina dental.

Dientes supernumerarios se forman como un resultado de la hiperactividad de la lámina dental.

- Combinación de factores genéticos y ambientales. ^{145,146}

La teoría más aceptada es la de un desorden hereditario multifactorial que conduce a hiperactividad de la lámina dental, dando lugar a la aparición de uno o varios organos dentarios. ^{115,117,145,147}

1.3.2.1.2. CLASIFICACIÓN

Se puede establecer una clasificación de los supernumerarios atendiendo a su localización y morfología; según la cual:

- Morfología: Conoides, Tuberculados, Suplementarios
- Localización: Mesiodens, Paramolar, Distomolar

Por tanto, según la diferente **morfología**, nos encontramos con las siguientes formas típicas de supernumerarios:

Cónico:

Su ubicación más frecuente es entre los dos incisivos centrales maxilares (mesiodens). Frecuentemente se encuentran incluidos por vestibular y rara vez erupcionan en la arcada. Otra ubicación menos frecuente de este tipo de dientes es en una posición alta, incluidos por palatino. ^{141,148.}

Tuberculado

Los supernumerarios tuberculados presentan mayor tamaño que los mesiodens, ya que suelen tener varias cúspides o tubérculos. La anatomía de este tipo de dientes se caracteriza por tener forma de barril, raíz incompleta o incluso no formadas. En cuanto a su ubicación, lo más frecuente es encontrarlos en palatino a nivel de los incisivos centrales maxilares.

Son poco comunes y cuando están presentes generan complicaciones como: erupción ectópica, retraso en la erupción de los incisivos superiores permanentes o reabsorción de las raíces de los dientes adyacentes.¹⁴¹

Suplementarios

Se definen como dientes dobles con formación normal de corona y raíz. El suplementario más común es el incisivo lateral maxilar permanente. La mayoría de los supernumerarios suplementarios encontrados en dentición temporal son de tipo suplementarios y raramente están impactados.¹⁴¹

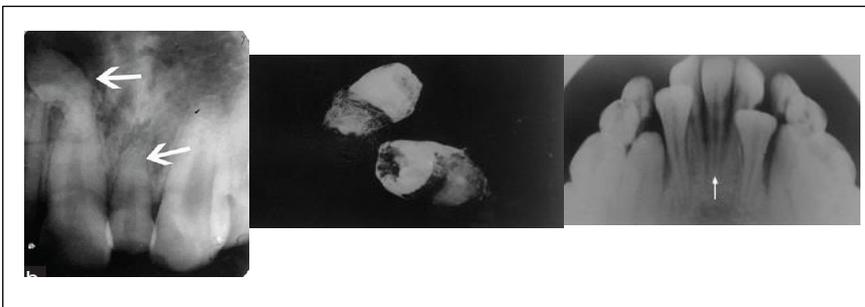


Figura 7: ejemplos de supernumerarios conicos, tuberculados y suplementarios.

Asimismo, se puede hacer una clasificación de los dientes supernumerarios de acuerdo a su **localización**.^{117,148}

Según una revisión sistemática llevada a cabo en 2012,¹⁴⁸ se registra la distinta prevalencia de supernumeraries según dicho criterio; obteniéndose como resultado, que según la localización de los supernumeraries, los más frecuentes son los mesiodens.

Mesiodens

Es por tanto el supernumerario más frecuente, se ubica entre los incisivos centrales maxilares. A su vez puede ser único o múltiple, unilateral o bilateral, erupcionado o impactado, con posición vertical, horizontal o invertido.

Paramolar

Es un molar supernumerario, normalmente pequeño y con falta de formación. Se ubica por vestibular o lingual de un molar maxilar; o bien en interproximal entre el segundo y tercer molar.

Distomolar

Localizado en la cara distal del tercer molar, pequeño y con falta de formación coronaria y radicular. Raramente impide la erupción normal de los dientes.

1.3.2.1.3. PREVALENCIA

La literatura registra distintas tasas de prevalencia según los artículos que consultemos. Esto en parte puede ser debido a q dichos artículos no tienen en común el mismo criterio ni las mismas variables a la hora de evaluar la prevalencia; como por ejemplo registro en distintas poblaciones o diferencias en el número de sujetos sometidos al estudio.

Teniendo en cuenta esto, se considera que la prevalencia general de supernumerarios en población no sindrómica varía entre 0,1% y 3,8% .^{118,142,144}

Asimismo, también queda registrado en estudios previos realizados, que esta anomalía es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) y RR 1,37 (1,13–1,50).^{117,118,142,143,144,148} Respecto a la dentición afectada, es más frecuente en dentición permanente que en la temporal.^{117,141,144,148}

En cuanto a la localización, la literatura^{141, 144,148} registra que la prevalencia de supernumerarios de mayor a menor por orden es:

- Mesiodens
- 4 molares superiores
- Paramolares superiores
- Premolares inferiores
- Incisivos laterales superiores
- 4 molares inferiores
- Premolares inferiores

1.3.2.2. Supernumerarios en pacientes con fisura labio palatina.

Ya vimos que existe una mayor frecuencia de alteraciones dentarias en pacientes fisurados; ante los cual nos preguntamos: ¿Cual es la relación entre la presencia de fisuras y anomalías dentarias?

Ambos hechos tienen una explicación embriológica. Como ya ha analizado, un defecto embriológico en la fusión de los procesos afecta a la formación de la premaxila, que es lugar donde los incisivos tienen su origen; por tanto, es lógico pensar que la estructura dental es más vulnerable a sufrir daño cuanto más cerca de la zona de la región de la fisura se encuentre.

Más concretamente, los incisivos laterales se originan en la lámina dental; la cual se localiza inmediatamente junto al área de fusión entre el proceso medial nasal y el maxilar, por lo que en pacientes fisurados los incisivos permanentes son los más afectados con anomalías dentarias, ya sea de número, tamaño, posición o formación.

126,128

Por tanto, si existe un fallo en estos procesos embriológicos, tiene lugar la presencia de fisura labio palatina, así como de manifestaciones clínicas que afectan al desarrollo de la dentición, tales como cambios en el número de dientes, tamaño, posición o formación. Este hecho también podría explicar la presencia de incisivos laterales supernumerarios o agenesias de incisivos laterales, al encontrarse en una ubicación mesial o distal a donde se encuentre la fisura.¹³³

1.3.2.2.1. ETIOLOGIA

Previamente, analizamos cómo se origina esta anomalía. La etiología de dientes supernumerarios en pacientes fisurados ocurre por alteraciones en el desarrollo dental, durante el estado de morfodiferenciación e histodiferenciación.

En pacientes fisurados, los dientes supernumerarios tienen su origen en una fragmentación de la lámina dental durante la formación de la fisura.¹²⁷

Las investigaciones más recientes de la última década muestran que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de las anomalías. La genética, factores medioambientales y las interacciones entre ellos determinan la etiología en la aparición una fisura craneofacial. Algunos genes contribuyen en el desarrollo tanto de fisuras orales como de anomalías dentales. Como ya vimos, MSX1 y PAX9 son dos de los genes cuyas mutaciones influyen en el desarrollo dental.¹³⁴

1.3.2.2.2. PREVALENCIA

Según la literatura consultada, la frecuencia de supernumerarios en pacientes con fisura labio palatina varía desde el 10%¹³⁵ al 22,85%¹²⁷.

Otros estudios¹³² registran una tasa menor de prevalencia de esta anomalía (7,3%); esto es debido a que el estudio está limitado a la búsqueda de incisivos laterales supernumerarios y no de toda la dentición.

Al compararlo con pacientes sin fisura, la prevalencia oscila entre 0,1 y 3,8% , por tanto los individuos con fisura labio palatina presentan cuatro veces una probabilidad mayor de presentar dientes supernumerarios que la población general. ¹⁴¹

Tal y como ya se describió en las características clínicas de la fisura labio palatina; ésta se ha clasificado según su localización, describiéndose entre otras la fisuras unilaterales o bilaterales según los lados afectados. Según este criterio, algunos estudios han analizado la posible relación de estas variables con la prevalencia de anomalías. Acorde con Wu y cols, ¹³⁴ existe mayor frecuencia de dientes supernumerarios en individuos con fisura labio palatina unilateral frente al grupo de fisuras labio palatinas bilaterales

En una revisión sistemática ¹⁴⁹, se analizó la frecuencia de alteraciones dentales en pacientes fisurados. Sólo seis estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados obtenidos en dicha revisión, confirman que existe relación estadísticamente significativa de las agenesias con fisuras orales. Por otro lado, se encontró asociación positiva de fisuras orales con la presencia de dientes supernumerarios, así como otras alteraciones dentales.

1.4. RELACIÓN SAGITAL ESQUELÉTICA Y ANOMALÍAS DE NÚMERO

Tal y como hemos analizado, existe numerosa evidencia científica que relaciona las anomalías de número con la presencia de fisura labio palatina. ^{150,151,152}

Sin embargo, cabe destacar la escasa literatura publicada que analiza anomalías de número en fisurados con ciertas características oclusales, tales como anchura de arcada, morfología maxilar, o relación sagital esquelética maxilo mandibular.

Un reciente estudio de 2015 publicado por Hardwicke y cols.¹⁵³ analiza características oclusales con anomalías de número. En su estudio, los autores analizan la posible relación de agenesia de incisivo lateral con las características oclusales de la

arcada del paciente. Para ello, emplean el método GOSLON yardstick ¹⁵⁴, basado en el estudio de modelos y en el análisis de ciertas variables que permiten obtener distintos grados de severidad en las características oclusales del paciente fisurado, obteniendo así cinco grados de menor a mayor severidad.

Los resultados arrojan resultados con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la asociación de agenesia de incisivos laterales con los indicadores de GOSLON yardstick de mayor severidad (GOSLON 4 y 5). Hasta la fecha, esta es la primera publicación que relaciona el dicho método con agenesia de incisivos laterales. Aunque se trate de un artículo pionero en cuanto a la comparación de variables; una vez más, encontramos diversidad de criterios en cuanto a la metodología, por lo que existen serias dificultades a la hora de poder comparar resultados entre las distintas publicaciones y obtener conclusiones.

Otro estudio que relaciona agenesias en fisurados con forma de arcada, esta vez en modelos de estudio, es el publicado por Doucet y cols. ¹⁵¹ Los autores analizan y dividen en 4 grados las diferentes formas y tamaños del maxilar fisurado de pacientes recién nacidos, así como su correlación con la presencia de agenesias de laterales temporales en el lado de la fisura. Para ello se analizaron modelos de escayola de los pacientes a la semana del nacimiento, y una ortopantomografía a la edad de los seis años. Se encontró asociación estadísticamente significativa de agenesia de incisivos laterales temporales con una morfología de maxilar corta y estrecha en el recién nacido.

A pesar de que ambos estudios ^{151,154} establecen relación entre formas de arcadas estrechas con la presencia de agenesias de laterales, no es imposible comparar ambos artículos y obtener conclusiones al compararlas, debido a que emplean distinta metodología para obtener sus resultados.

En un reciente artículo publicado por Sæle P y cols, ¹⁵⁵ se analiza la presencia de anomalías de número con clase molar. Los resultados encontrados indican que existe una relación estadísticamente significativa entre clase III molar y presencia de agenesias en pacientes con fisura labio palatina ($p < 0,05$). En cuanto a la relación molar del paciente fisurado, y su posible asociación con la presencia de dientes supernumerarios, no se encontró relación estadísticamente significativa.

Sin embargo, apenas existen estudios publicados que relacionen las dos características oclusales más comunes en pacientes fisurados: relación esquelética maxilo-mandibular y anomalías de número.

Cabe recordar la importancia de relacionar ambas características, ya que como se ha desarrollado a lo largo de la introducción, tanto las anomalías de número como el desarrollo maxilo mandibular alterado, son las 2 características oclusales más comunes en pacientes con fisura labio palatina.

Sólo se han encontrado 2 artículos que analicen dichas variables: anomalías de número y relación anteroposterior esquelética. Meazzini y cols.¹⁵⁰ en su estudio analizan ambas variables. Los resultados concluyen que en aquellos pacientes que cefalométricamente tenía mal pronóstico de crecimiento, (establecieron ese criterio a los 20 pacientes que presentaron un ángulo ANB con valores más disminuidos). Los resultados arrojaron que la agenesia de incisivo lateral estaba presente en casi el 82% de dichos pacientes con mal pronóstico de crecimiento con diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, Wu y cols.¹⁵⁶ también analizan en su artículo la posible relación de agenesia de incisivos laterales con ciertas características maxilares tales como desarrollo vertical, compresión y relación maxilo mandibular medida mediante ANB. Los resultados arrojan que no existe relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el número de agenesias en pacientes fisurados con la relación sagital maxilo mandibular.

Cabe reseñar, una vez analizada la literatura, que existe una gran ausencia de artículos que analicen estas dos variables. Inclusive, los resultados de ambos artículos arrojan conclusiones opuestas; ya que Wu y cols.¹⁵⁶ no encuentran relación estadísticamente significativa entre agenesia de incisivos laterales y relación maxilo mandibular en pacientes fisurados, y sin embargo Meazzini y cols.¹⁵⁰ si estable relación estadísticamente significativa.

Según nuestro conocimiento, no existe ninguna evidencia científica que asocie la presencia de supernumerarios con relación maxilo mandibular esquelética.

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

Las fisuras labio palatinas son defectos en el desarrollo embrionario de la cara. Durante este proceso se produce una inadecuada fusión del paladar y del labio, estableciéndose una fisura entre la cavidad bucal y la nasal, provocando una comunicación entre ambas estructuras.

La literatura registra que en dichos pacientes (comparado con individuos no fisurados) existe una mayor frecuencia de anomalías dentarias, los cuales tienen entre tres y cuatro veces más probabilidades de presentar alteraciones dentarias; más concretamente agenesias, seguido de la presencia de dientes supernumerarios. Las anomalías de número en pacientes con fisuras orales tienen una importante incidencia en la población, y la literatura registra distintas tasas de incidencias según la zona geográfica.

Existe por tanto una importante ausencia de estudios en población española que analicen la presencia de anomalías de número en pacientes con fisura labio palatina y corroboren si la incidencia en España es similar a otras poblaciones. Para ello nos formulamos la siguiente hipótesis:

Hipótesis nula:

En pacientes fisurados en Andalucía occidental, la frecuencia de anomalías de número es mayor en comparación con pacientes no fisurados.

Hipótesis alternativa:

En pacientes fisurados en Andalucía occidental, la frecuencia de anomalías de número no está determinada por la presencia de fisura labio palatina.

Adicionalmente, los pacientes con fisura labio palatina presentan asimismo un crecimiento maxilar diferente a sujetos no fisurados. La alteración del desarrollo del

maxilar, originado por la presencia de fisuras orales, involucra una serie de anomalías sagitales en el paciente fisurado.

Paralelamente, y una vez testada la primera hipótesis de trabajo, debido a la importancia y carencia de literatura al respecto, nos centramos en los pacientes fisurados para formular la segunda hipótesis de trabajo:

Hipótesis nula:

En pacientes fisurados en Andalucía occidental, la clase esquelética no afecta en el desarrollo de anomalías de número.

Hipótesis alternativa:

En pacientes fisurados en Andalucía occidental, la clase esquelética influye de distinta manera en el desarrollo de anomalías de número

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Analizar la influencia de la fisura labio palatina en la aparición de anomalías de número y su posible afectación por la clase esquelética en una muestra del sur de España.

Objetivos secundarios:

1. Comparar la frecuencia de alteraciones dentarias en pacientes fisurados respecto a pacientes no fisurados.
2. Determinar la frecuencia de anomalías de número en pacientes fisurados.
3. Determinar la prevalencia de agenesias en población fisurada.
4. Determinar el diente ausente (agenesia) más frecuentemente afectado.
5. Determinar prevalencia de supernumerarios en población fisurada.
6. Determinar el diente supernumerario más frecuentemente afectado.
7. Determinar la distribución según maloclusión esquelética en pacientes fisurados con anomalías de número.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

De manera previa a la ejecución de la tesis y en la fase de diseño de la misma se realizó la determinación del tamaño muestral. La realización de dicho proceso tiene el objetivo de asegurar la utilización del número adecuado de pacientes, de tal manera que se pueda conseguir con precisión la estimación de los distintos parámetros y se puedan encontrar diferencias significativas en el caso de que éstas existieran. Atendiendo a los objetivos del estudio, para determinar el tamaño muestral y contrastar la hipótesis respecto a las anomalías de número en pacientes fisurados, se llevará a cabo una comparación entre dos proporciones: anomalías en grupo control y anomalías en fisurados mediante un test bilateral.

Para ello, utilizamos la siguiente fórmula, aplicada a un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%. En base a estudios previos publicados, ^{135,161,165,166,169} se determinó la proporción de anomalías presentes en sujetos fisurados del 92,48% y 30,57% en sujetos controles. ^{118,178,179,180,181,182}

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado.
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha} = 1,960$. (Test bilateral. Nivel de confianza 95%)
- $Z_{\beta} = 0,842$ (Poder estadístico 80%)
- $p_1 = 0,31$
- $p_2 = 0,92$
- $p = 0,615$

Como consecuencia; al realizar los cálculos para cada una de las variables, resultó un tamaño muestral mínimo de 9 pacientes.

Por otro lado, respecto a la determinación del tamaño muestral para la estimación del número adecuado de pacientes que contraste la hipótesis nula de la presente tesis doctoral; no es posible establecer una determinación mínima de pacientes debida a la ausencia de estudios publicados al respecto.

4.2.MUESTRA

La muestra para realización de la presente tesis doctoral estuvo formada por un total de 206 sujetos.

Tal y como se observa, el número de pacientes empleados en la muestra es significativamente superior a lo establecido en la determinación del tamaño muestral. Una vez superada la cifra de pacientes establecida por la determinación del tamaño muestral, hemos considerado aumentar la muestra en base a estudios previos publicados 13,14,127,133,134,153,161,162,165,169,176,177. En dichas investigaciones, la media de sujetos fisurados que forman parte de investigaciones con hipótesis de estudio similares a la nuestra es de 105 pacientes con fisura labio palatina; cifra muy similar a la muestra de sujetos fisurados que forman parte de la presente investigación.

4.2.1. GRUPO FISURADO

La muestra de sujetos fisurados estuvo formada por 103 pacientes aleatorios con fisura labial o labio-palatina o palatina. Dicha muestra, se conformó a su vez por 46 pacientes de la Unidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena, y 57 pacientes de la Unidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Ambos son hospitales de referencia en Andalucía en el tratamiento de pacientes con fisura labio palatina.

Al igual que en el grupo control, los pacientes dieron su consentimiento de inclusión en el estudio.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Características de los participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia fisura labio palatina. • Pacientes en tratamiento ortodóncico en el Hospital Universitario Virgen Macarena • Pacientes en tratamiento ortodóncico en el Hospital Universitario Virgen del Rocío • Historia clínica completa: anamnesis, ortopantomografía, telerradiografía lateral de cráneo. | <p>Características de los participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de fisura labio palatina. • No aceptación de inclusión en el estudio • Historia clínica incompleta. |

Tabla 2: criterios inclusión y exclusión grupo fisurado.

4.2.2. GRUPO CONTROL

Para poder obtener resultados estadísticos fiables, se empleó una muestra de sujetos controles. Para ello, se empleó el mismo número de sujetos fisurados; estando conformado 103 pacientes aleatorios del Máster de Ortodoncia y Ortopedia de la Universidad de Sevilla.

Los criterios de inclusión y exclusión del grupo control se detallan en la tabla 3.

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Características de los participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en tratamiento ortodóncico en el Máster de Ortodoncia y Ortopedia de la Universidad de Sevilla. • Ausencia de fisura labio palatina. • Historia clínica completa: anamnesis, ortopantomografía, telerradiografía lateral de cráneo. | <p>Características de los participantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No aceptación de inclusión en el estudio • Presencia de fisura oral • Presencia de malformaciones, síndromes o enfermedades congénitas. • Historia clínica incompleta. |

Tabla 3: criterios inclusión y exclusión grupo control.

4.2.3. VARIABLES A ESTUDIO.

Las variables que vamos a analizar para llevar a cabo los objetivos propuestos en la presente tesis doctoral son:

| VARIABLES INCLUIDAS | VARIABLES EXCLUIDAS |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de fisura oral - Lado de fisura - Presencia de agenesia dental - Tipo de diente afectado - Presencia de supernumerario - Maloclusión esquelética | <ul style="list-style-type: none"> - Dientes temporales - Terceros molares |

Tabla 4: variables incluidas y excluidas

Variables de carácter general:

- Tipo de fisura oral

Para no entrar en la controversia sobre la clasificación del tipo de fisura y debido a la gran variabilidad de clasificaciones; se optó por dividir a los pacientes en tres grupos de fisuras.

En base a estos criterios, se dividió el tipo de fisura en:

- Fisura labial
- Fisura palatina
- Fisura labio palatina

- Lado de fisura

Se dividió esta variable en:

- Lado derecho
- Lado izquierdo
- Ambos

- Anomalías de número:

- Agenesia dental
- Diente afectado
- Diente supernumerario
- Diente supernumerario afectado

- Maloclusión esquelética

La maloclusión esquelética se determinó en base al *Witts Appraisal*.¹⁵⁷ Dicho concepto fue propuesto en 1975 y determina la relación esquelética anteroposterior en base a la distancia entre el punto A y punto B sobre el plano oclusal. Los valores establecidos para determinar clase 1 esquelética, clase 2 esquelética o clase 3 esquelética son los siguientes:

Clase 1 esquelética (Norma clínica): 1+-2 mm.

Clase 3 esquelética: menor o igual -1 mm.

Clase 2 esquelética: mayor o igual 3 mm.

4.2.3.1. Análisis radiográfico:

4.2.3.1.1. Ortopantomografía:

Basándose en la definición de diente supernumerario¹⁴⁴ y agenesia dental¹¹⁹; se determinó la presencia de un diente extra, así como la ausencia de diente por su presencia o no en la ortopantomografía, Los terceros molares no fueron considerados parte del estudio, así como las alteraciones de número en dentición temporal.

4.2.3.1.2. Telerradiografía lateral de cráneo

La telerradiografía se empleó como método para determinar la maloclusión esquelética de cada paciente. Dicho criterio se obtuvo en base a la determinación del *Witts Appraisal*.¹⁵⁷

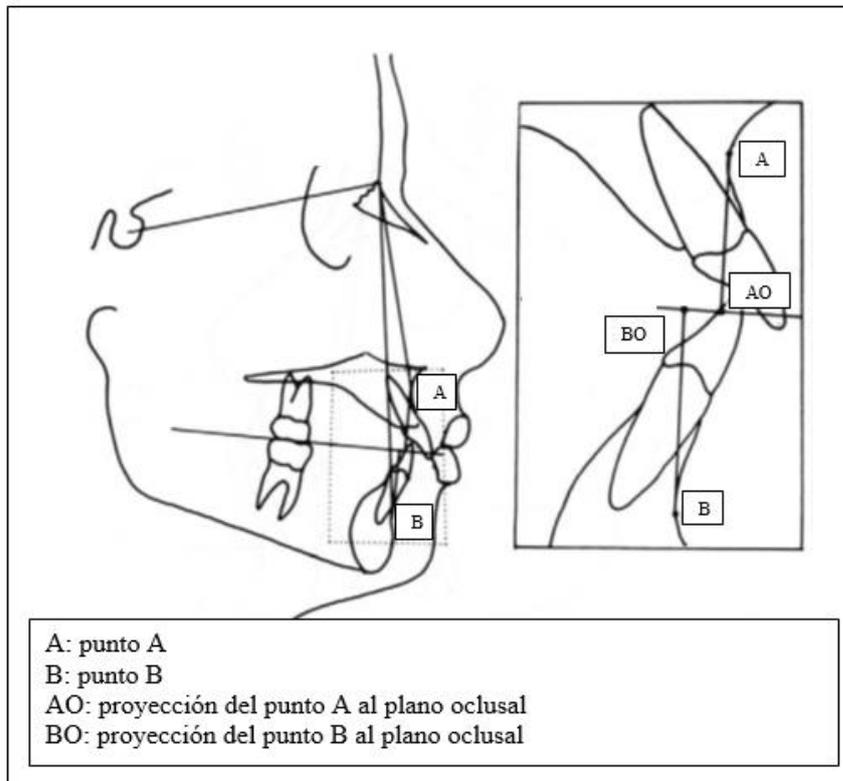


Figura 8: Wits appraisal. Imagen modificada de Jacobson A. ¹⁵⁷

Junto al citado análisis radiográfico, se realizó exploración intraoral de las arcadas de los pacientes para complementar el diagnóstico realizado mediante la exploración radiográfica.

4.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico del estudio piloto se utilizó el software SPSS Statistics versión 17.0 para Windows. Las variables a estudio son cualitativas. De tal manera, que se realizó análisis univariado de frecuencias. Para evaluar la influencia de las diferentes variables entre los dos grupos, se realizó el test chi cuadrado mediante tablas de contingencia, considerando estadísticamente significativo si $p < 0.05$. Para estimar el riesgo, en aquellas variables en las que había diferencias estadísticamente significativas mediante el test chi cuadrado, se realizó el cálculo de la Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

4.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes fueron codificados, careciendo los datos personales de filiación de interés. Los datos se trataron con la más absoluta confidencialidad. El estudio se llevó a cabo con el pleno conocimiento y consentimiento escrito de cada sujeto, de acuerdo con los principios éticos que rigen la investigación en sujetos humanos, según la Declaración de Helsinki The present study (2002 version, www.wma.net/e/policy/b3.htm). Los métodos para el tratamiento y almacenamiento de los datos están sujetos a la Ley Orgánica Española de Protección de Datos de Carácter Personal. De manera independiente, el comité ético de la Universidad de Sevilla aprobó esta investigación (Anexo 5).

Los pacientes de ambos grupos tuvieron su conocimiento de la participación en el estudio y dieron su consentimiento informado; de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Como previamente se ha descrito en el apartado “Material y método”, la presente tesis doctoral se ha realizado con una muestra de 206 sujetos aleatorios; de los cuales 103 pacientes presentan fisura labial o labio-palatina o palatina, y otros 103 son sujetos no fisurados. A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

5.1. DISTRIBUCIÓN TIPO DE FISURA

103 pacientes fueron incluidos en el grupo de fisurados por presencia de fisura labio-palatina, fisura labial o fisura palatina. El tipo de hendidura más frecuente en la muestra a estudio fue la fisura labio-palatina. (Tabla 5. Figura 9).

Por tanto, en cuanto a la distribución de la muestra según el tipo de fisura, los resultados de nuestro estudio indican que la presencia de fisura labio-palatina es más frecuente (77,7%) con respecto a fisura palatina (13,6%) y fisura labial (8,7%), tal y como se representa en la tabla 5.

| | | | TIPO DE FISURA | |
|----------|--------|-------|----------------|------------|
| MUESTRA | | | Frecuencia | Porcentaje |
| CONTROL | Válido | 0 | 103 | 100,0 |
| FISURADO | Válido | FLP | 80 | 77,7 |
| | | FL | 9 | 8,7 |
| | | FP | 14 | 13,6 |
| | | Total | 103 | 100,0 |

Tabla 5: distribución tipo de fisura

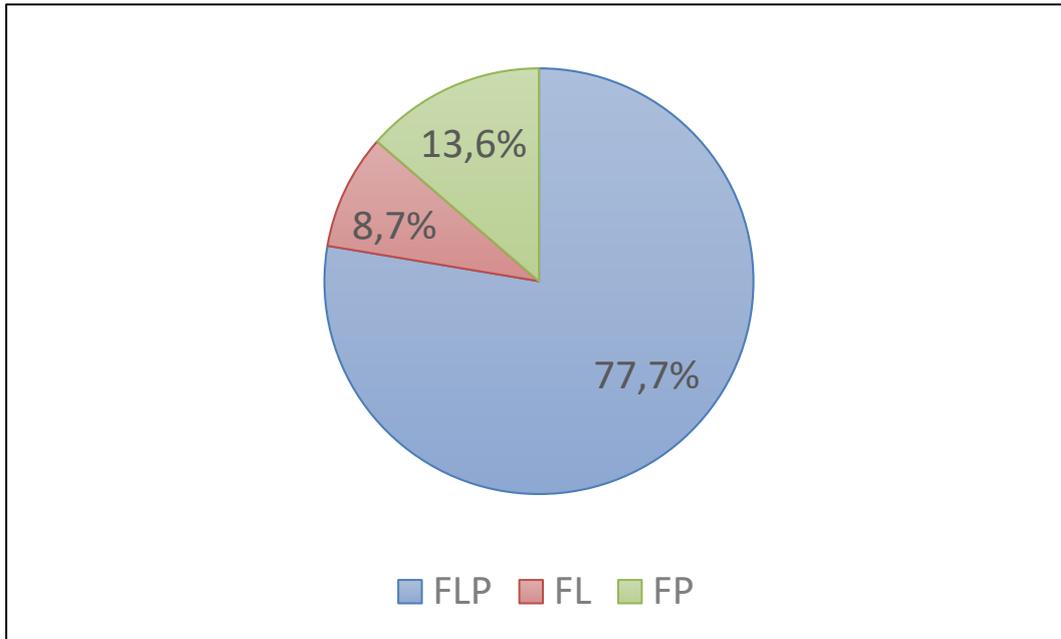


Figura 9: distribución tipo de fisura

5.2. PREVALENCIA POR SEXO

De los 103 sujetos fisurados incluidos en la muestra de nuestra investigación, 53 (51,45%) son de sexo masculino y 50 (48,54 %) de sexo femenino. (Tabla 6).

| MUESTRA | | | ANOMALIA | | Total |
|----------|------|--------|----------|----|-------|
| | | | SI | NO | |
| CONTROL | SEXO | HOMBRE | 9 | 48 | 57 |
| | | MUJER | 4 | 42 | 46 |
| FISURADO | SEXO | HOMBRE | 36 | 17 | 53 |
| | | MUJER | 39 | 11 | 50 |
| Total | | | 75 | 28 | 103 |

Tabla 6: prevalencia por sexo en sujetos fisurados

Se ha encontrado presencia de alteraciones dentales de número en el 52% de las mujeres y en el 48% de los hombres. (Figura 10)

Tal y como queda reflejado, el porcentaje de mujeres con fisura labio-palatina que presentan anomalías de número es ligeramente mayor que en varones. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre anomalías de número en sujetos con fisura labio-palatina y género de los pacientes. ($p>0,05$, chi cuadrado). (Figura 10)

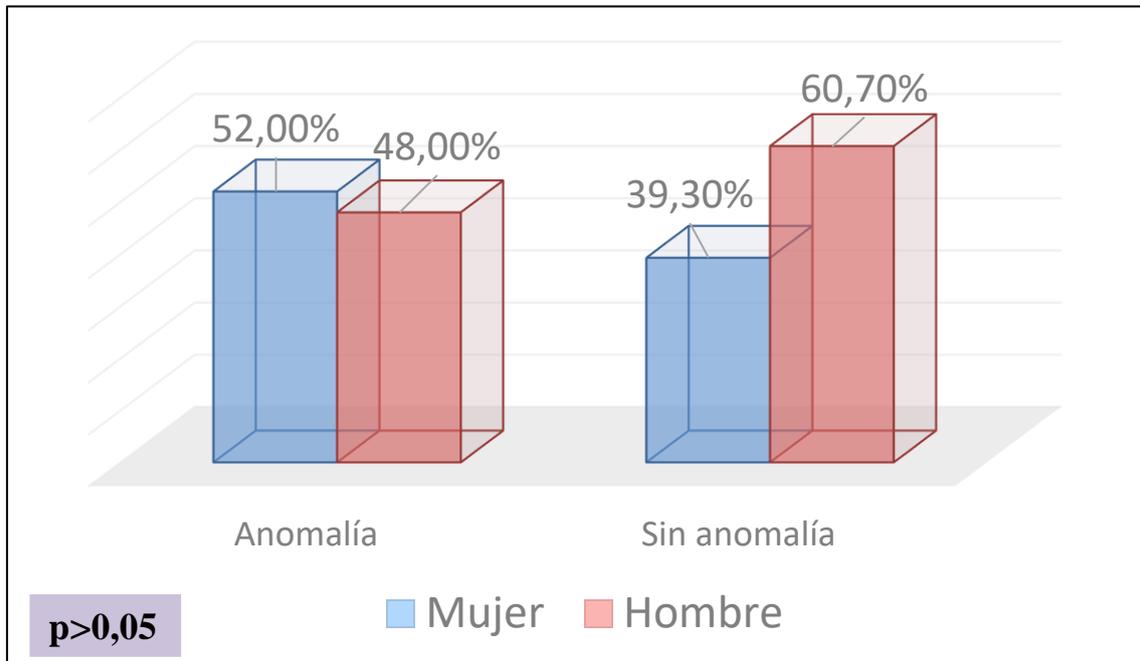


Figura 10: prevalencia por sexo en sujetos fisurados

5.3. ANOMALÍAS DE NÚMERO

5.3.1. PREVALENCIA DE LA MUESTRA

En los 206 sujetos de la muestra total a estudio, la prevalencia de anomalías de número está representada por 88 sujetos (42,72%) con anomalías dentales y 118 (57,28%) sin alteraciones.

Si se analiza por separado ambos grupos, de los 103 sujetos controles de la muestra, 13 de ellos (12,6%) presentan alteraciones dentales frente a 90 paciente (87,4%) que no.

En el grupo de 103 pacientes fisurados, se ha encontrado presencia de alteraciones de número en 75 de los sujetos (72,8%). Asimismo, sólo 28 sujetos de la muestra (27,2%) no han presentado alteraciones dentales (Tabla 7)

Por tanto, los resultados de nuestro estudio indican una mayor prevalencia de alteraciones de número en pacientes con fisura labio-palatina. En el grupo no fisurado, la presencia de anomalías de número es claramente inferior. (12,6%)

| | | | ANOMALIA | |
|----------|--------|-------|------------|------------|
| MUESTRA | | | Frecuencia | Porcentaje |
| CONTROL | Válido | SI | 13 | 12,6 |
| | | NO | 90 | 87,4 |
| | | Total | 103 | 100,0 |
| FISURADO | Válido | SI | 75 | 72,8 |
| | | NO | 28 | 27,2 |
| | | Total | 103 | 100,0 |

Tabla 7: prevalencia anomalías de número

Como queda reflejado, existe una mayor prevalencia de anomalías de número en sujetos fisurados en comparación con el grupo control. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre anomalías de número y fisuras orales. ($p < 0,05$, chi cuadrado). (Figura 11)

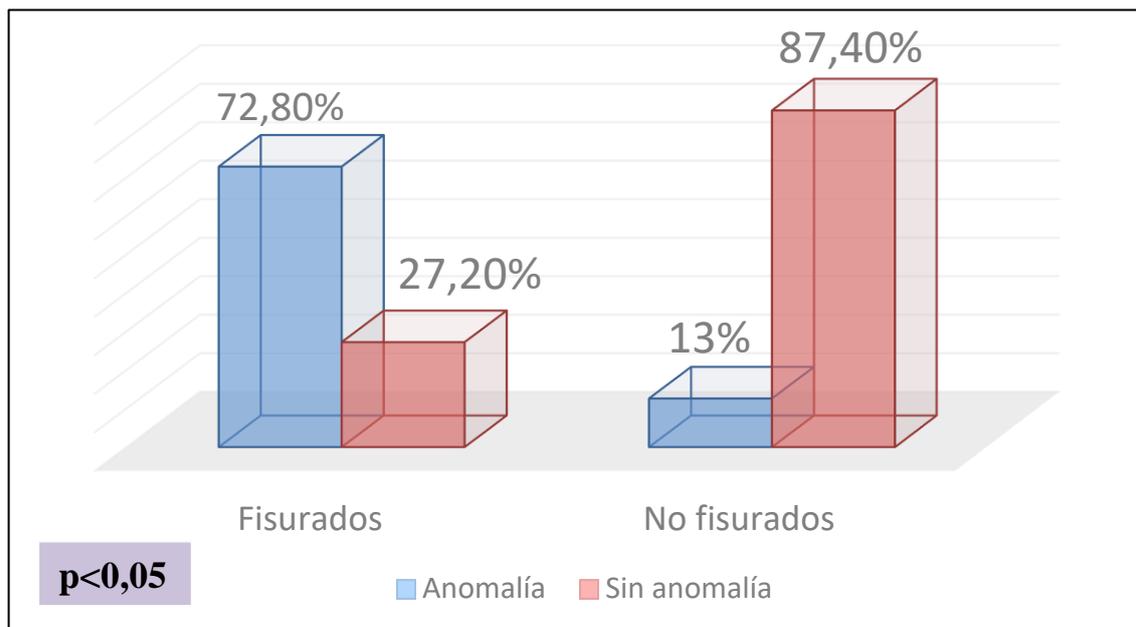


Figura 11: prevalencia anomalías de número.

5.3.2. PREVALENCIA DE ANOMALIAS Y TIPO DE FISURA.

En la tabla 8 se muestra la distribución de anomalías de número según el tipo de fisura. Los resultados indican que en 63 sujetos con fisura labio-palatina (78,75%), se ha establecido presencia de alteraciones de número y en 17 pacientes no (21,25%).

Al analizar el grupo con fisura labial aislada, existe anomalías de número en 7 sujetos (77,77%) de la muestra. Asimismo, sólo 2 pacientes con fisura labial aislada no han presentado ninguna alteración de número (22,23%).

En el grupo con fisura palatina aislada, compuesto por 14 sujetos, en 5 de ellos (38,46%) se ha encontrado alguna anomalía de número, mientras que en los 9 pacientes restantes del grupo (61,54%), no se ha hallado ningún tipo de alteraciones de número dentales en su exploración. (Figura 12)

| | | ANOMALIA | | Total |
|----------------|-----|----------|----|-------|
| | | SI | NO | |
| TIPO DE FISURA | FLP | 63 | 17 | 80 |
| | FL | 7 | 2 | 9 |
| | FP | 5 | 9 | 14 |
| Total | | 75 | 28 | 103 |

Tabla 8: tipo de fisura y anomalías de número

Los resultados de nuestra investigación indican, por tanto, una mayor prevalencia de alteraciones de número en sujetos con fisuras del tipo labio-palatina y fisura labial. Por el contrario, en el grupo con fisura palatina, no se ha encontrado mayor prevalencia de anomalías de número.

Con estos datos obtenidos, se ha establecido relación estadísticamente significativa entre anomalías de número y el tipo de fisura en nuestra muestra del sur de España ($p < 0,05$, chi cuadrado). (Figura 12).

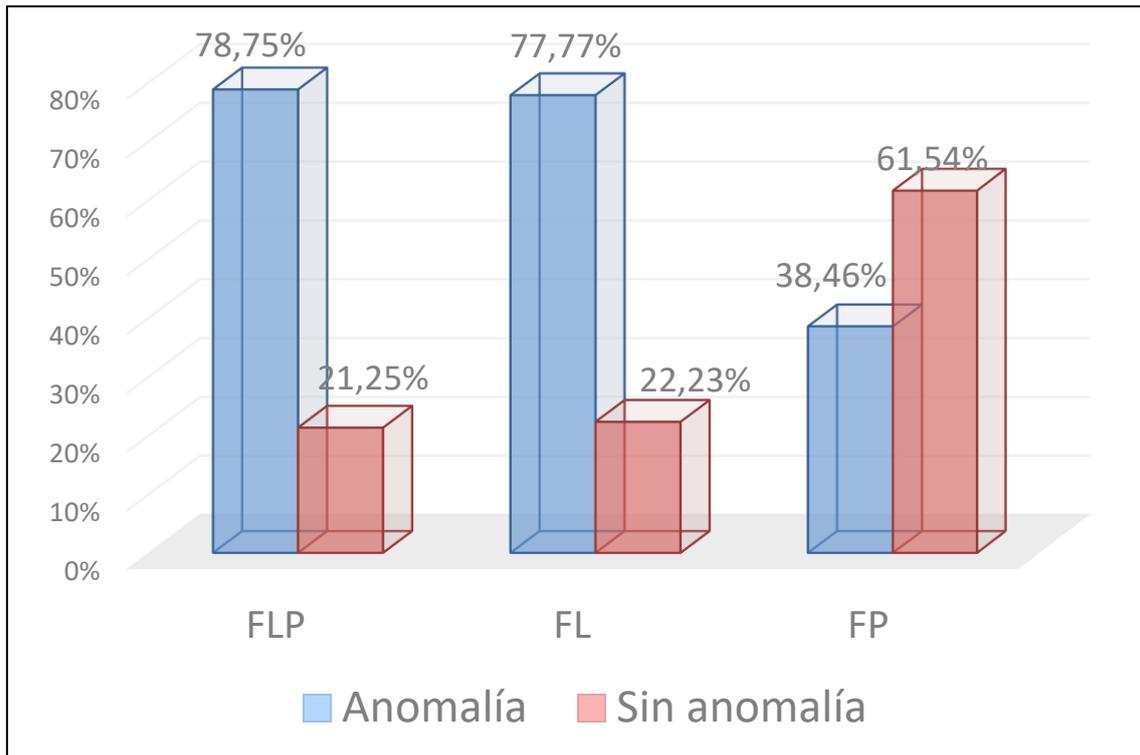


Figura 12: tipo de fisura y anomalías de número

5.3.3. AGENESIAS

5.3.3.1. PREVALENCIA AGENESIAS.

De los 103 sujetos fisurados, en el 55,3% de ellos se ha diagnosticado presencia de agenesia dental. Asimismo, en el grupo no fisurado, sólo en el 13,6% de ellos se ha encontrado ausencia de pieza dental. (Tabla 9)

| | | | AGENESIA | |
|-----------------|--------|--------------|-------------------|-------------------|
| MUESTRA | | | Frecuencia | Porcentaje |
| CONTROL | Válido | SI | 14 | 13,6 |
| | | NO | 89 | 86,4 |
| | | Total | 103 | 100,0 |
| FISURADO | Válido | SI | 57 | 55,3 |
| | | NO | 46 | 44,7 |
| | | Total | 103 | 100,0 |

Tabla 9: prevalencia de agenesias

Los resultados de nuestra investigación indican, por tanto, que en sujetos fisurados la presencia de agenesias es mayor; mientras que en el grupo sin fisura existe una menor prevalencia de agenesia.

Al comparar los datos de ambos grupos, se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre agenesia dental y pacientes fisurados. ($p < 0,05$, chi cuadrado). (Figura 13)

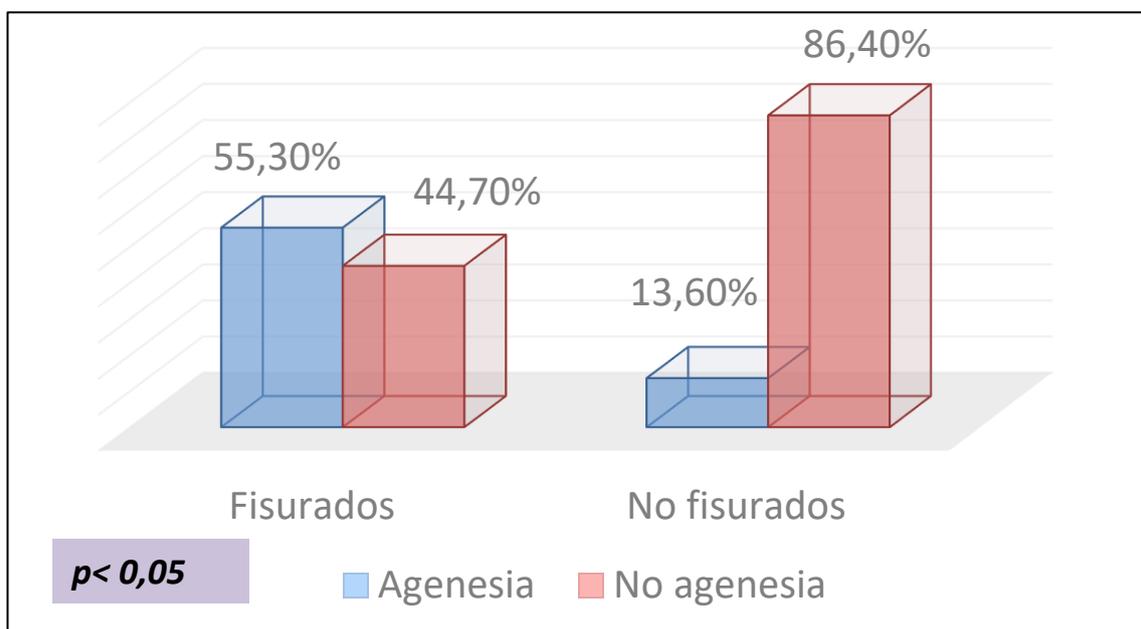


Figura 13: prevalencia agenesias.

Asimismo, en la Tabla 10 se representan la frecuencia y porcentaje de agenesia en sujetos fisurados distribuidos por diente en la muestra de 103 fisurados. Los resultados indican que, de los 103 sujetos fisurados, 25 de ellos presentan agenesia del incisivo lateral superior derecho, suponiendo un 24,3% de las agenesias de la muestra. En la figura 14 se representa gráficamente dichos resultados.

| Diente | Frecuencia de sujetos fisurados con agenesia | Porcentaje |
|---------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| 11 | 6 | 5,8 % |
| 12 | 25 | 24,3 % |
| 13 | 3 | 2,9 % |
| 14 | 2 | 1,9 % |
| 15 | 9 | 8,7 % |
| 16 | 1 | 1 % |
| 21 | 6 | 5,8 % |
| 22 | 35 | 34 % |
| 23 | 4 | 3,9 % |
| 24 | 0 | 0 % |
| 25 | 17 | 16,5 % |
| 26 | 3 | 2,9 % |
| 31 | 3 | 2,9 % |
| 32 | 3 | 2,9 % |
| 33 | 1 | 1 % |
| 34 | 2 | 1,9 % |
| 35 | 7 | 6,8 % |
| 36 | 2 | 1,9 % |
| 41 | 3 | 2,9 % |
| 42 | 1 | 1 % |
| 43 | 0 | 0 % |
| 44 | 1 | 1 % |
| 45 | 6 | 5,8 % |
| 46 | 2 | 1,9 % |

Tabla 10: frecuencia y porcentaje de agenesias en fisurados distribuidos por diente.

5.3.3.2. DIENTE AUSENTE MAS AFECTADO

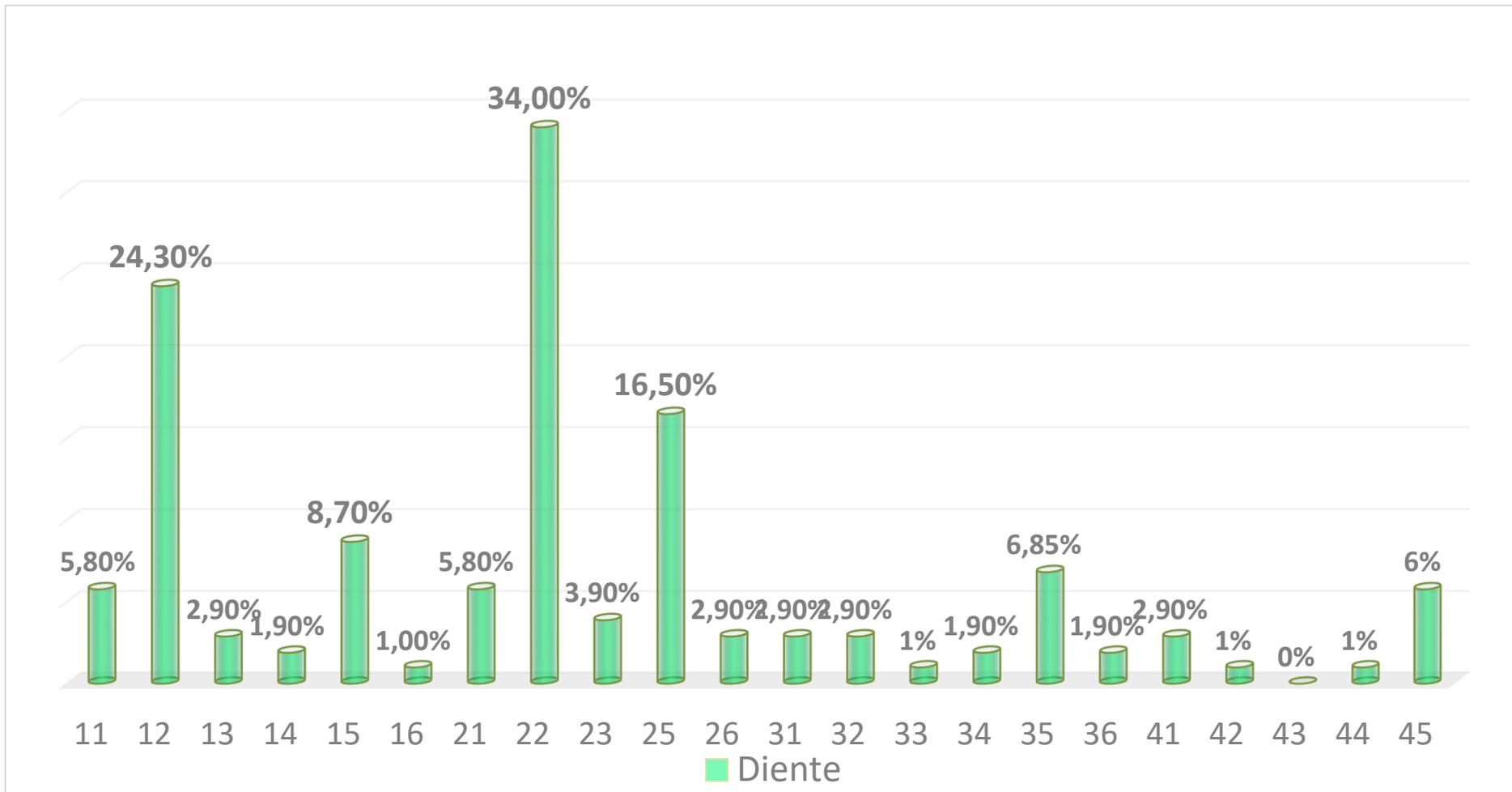


Figura 14: porcentaje de agencias distribuidas según el diente afectado en la muestra de 103 sujetos fisurados.

Tras el análisis de agenesia dental en sujetos fisurados, en la Figura 14 se representa la prevalencia de diente ausente más frecuentemente afectado en el grupo de 103 sujetos fisurados. Tal y como se observa, el incisivo lateral superior izquierdo (22) es el diente con agenesia más frecuentemente observado (34%), seguido del incisivo lateral superior derecho (12), con una prevalencia de 24,3%.

A continuación de los incisivos laterales superiores, los segundos premolares superiores son los siguientes dientes más ausentes en la arcada (16,50%). Respecto a la ausencia de bicúspides, hemos establecido una prevalencia de agenesia del segundo premolar superior izquierdo (16,5%) seguido del segundo premolar superior derecho (8,7%).

Asimismo, podemos preguntarnos: ¿Existe diferencia significativa en la agenesia de un diente en concreto entre ambos grupos, fisurados y controles? En base a esto, se ha encontrado asociación con relación estadísticamente significativa en sujetos fisurados con agenesia en los siguientes dientes: ($p < 0,05$, chi cuadrado). (Tabla 11).

- Incisivo lateral derecho
- Incisivo central derecho
- Incisivo lateral izquierdo
- Incisivo central izquierdo
- Canino superior izquierdo
- Segundo premolar superior izquierdo

| | |
|------------------------------------------|---------------------------|
| Incisivo lateral derecho (12) | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Incisivo central derecho (11) | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Incisivo lateral izquierdo (22) | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Incisivo central izquierdo (21) | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Canino superior izquierdo (23) | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Segundo premolar superior izquierdo (25) | $p < 0,05$, chi cuadrado |

Tabla 11: relación estadísticamente significativa por diente en sujetos fisurados con agenesia.

5.3.4. SUPERNUMERARIOS.

5.3.4.1. PREVALENCIA SUPERNUMERARIOS.

La prevalencia de diente supernumerario en la muestra a estudio se indica en la Tabla 12.

En el grupo control, no fisurado, 102 sujetos (99%) no presentaron ningún diente extra. Sólo en 1 paciente (1%) se diagnosticó la presencia de supernumerario tras la exploración.

En cuanto al grupo con fisuras orales, se analizó un total de 103 pacientes. De ellos, se encontró supernumerarios en 26 sujetos (25,2%), y ausencia de diente extra en 77 (74,8%). (Tabla 12).

SUPERNUMERARIOS

| MUESTRA | | | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|--------|-------|------------|------------|
| CONTROL | Válido | SI | 1 | 1,0 |
| | | NO | 102 | 99,0 |
| | | Total | 103 | 100,0 |
| FISURADO | Válido | SI | 26 | 25,2 |
| | | NO | 77 | 74,8 |
| | | Total | 103 | 100,0 |

Tabla 12: prevalencia supernumerarios

Respecto a los resultados obtenidos en nuestra investigación, la presencia de un diente extra es más frecuente en sujetos fisurados que en sujetos sin fisura labio-palatina. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre las variables fisura labio-palatina y diente supernumerario ($p < 0,05$, chi cuadrado) . (Figura 15).

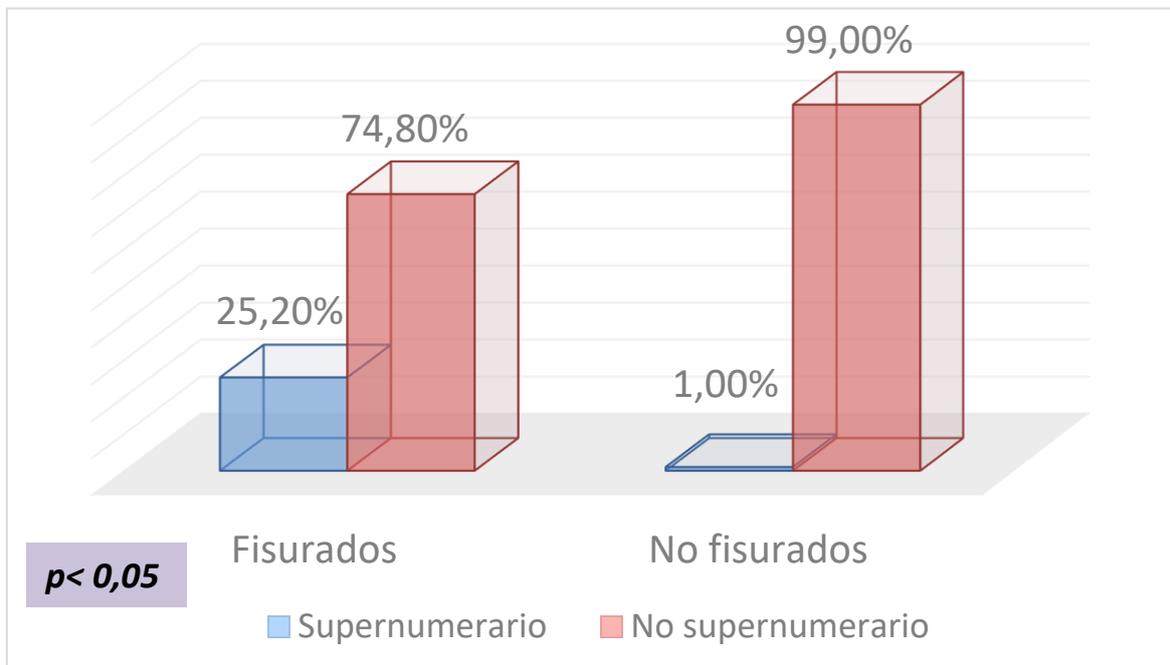


Figura 15: prevalencia supernumerarios.

En la Tabla 13 se representa la frecuencia y porcentaje de supernumerarios en sujetos fisurados distribuidos por diente en la muestra de 103 fisurados. Los resultados indican que, de los 103 sujetos fisurados, 7 de ellos presentan agenesia del incisivo lateral superior derecho, suponiendo un 6,8% de las agenesias de la muestra. En la figura 16 se representa gráficamente dichos resultados.

| Diente | Frecuencia de sujetos fisurados con supernumerario | Porcentaje |
|---------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| 11 | 2 | 1,9 % |
| 12 | 1 | 6,8 % |
| 13 | 0 | 1,9 % |
| 14 | 1 | 1,9 % |
| 15 | 6 | 0 % |
| 16 | 2 | 0 % |
| 21 | 2 | 1,9 % |
| 22 | 7 | 6,8 % |
| 23 | 4 | 3,9 % |
| 24 | 0 | 1 % |
| 25 | 17 | 0 % |
| 26 | 3 | 0 % |
| 31 | 3 | 0 % |
| 32 | 3 | 0 % |
| 33 | 1 | 0 % |
| 34 | 2 | 0 % |
| 35 | 7 | 0 % |
| 36 | 2 | 0 % |
| 41 | 3 | 0 % |
| 42 | 1 | 0 % |
| 43 | 0 | 0 % |
| 44 | 1 | 1 % |
| 45 | 6 | 0 % |
| 46 | 2 | 0 % |

Tabla 13: frecuencia y porcentaje de supernumerarios en fisurados distribuidos por diente.

5.3.4.2. SUPERNUMERARIO MAS AFECTADO.

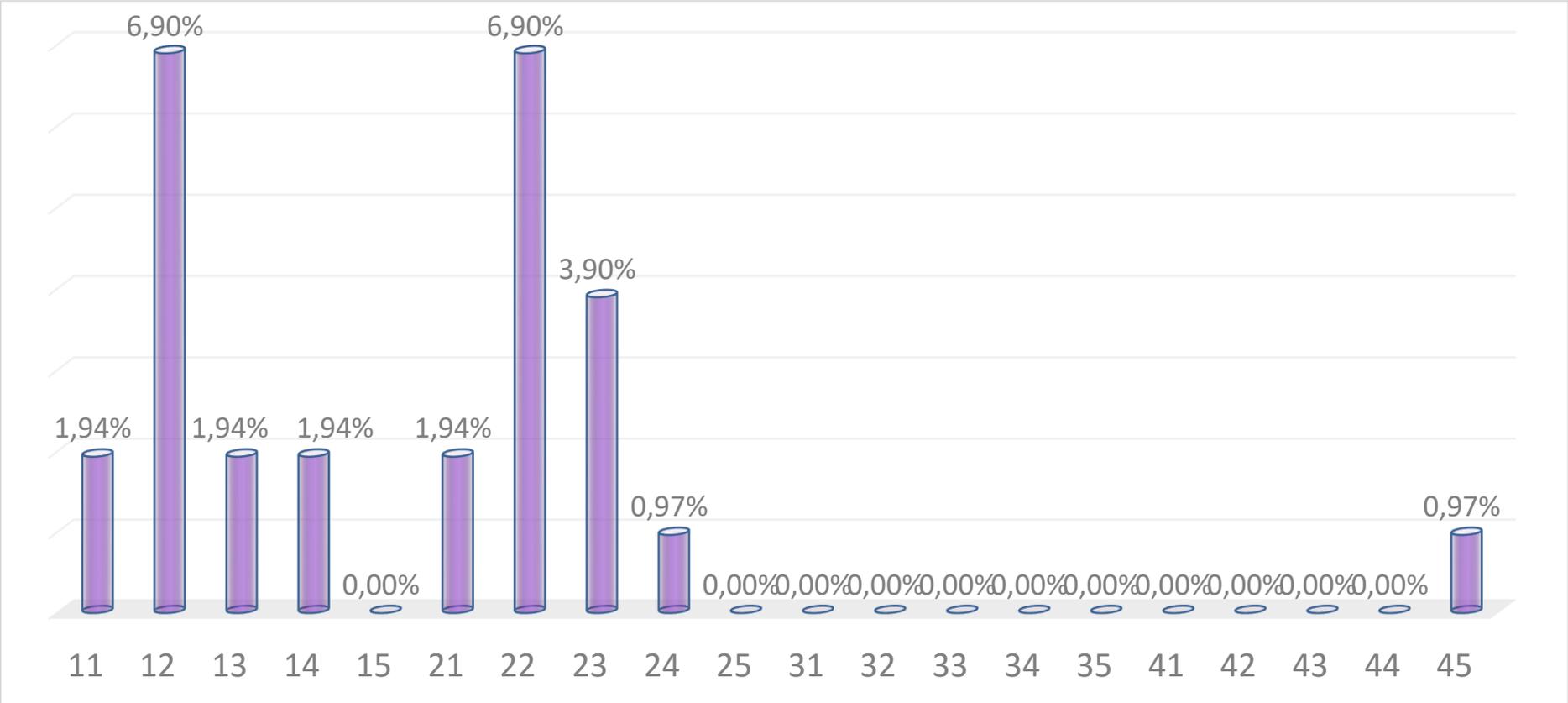


Figura 16: porcentaje de supernumerarios distribuidos según el diente afectado en la muestra de 103 sujetos fisurados.

Tras el análisis de supernumerarios del total de paciente fisurados, los resultados de nuestro estudio se representan en la Figura 16. Los datos indican que los incisivos laterales superiores (12 y 22) son los dientes que más frecuentemente aparecen como diente extra. Los incisivos laterales superior han sido diagnosticados como supernumerario en 7 pacientes de la muestra total de 103 (6,80%) sujetos con fisura.

El siguiente diente con más prevalencia como supernumerario es el canino superior izquierdo (23) el cual aparece como diente extra en la arcada en 4 pacientes de la muestra total de fisurados (3,88%).

Como resultado del análisis de ambas variables, se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre supernumerario y los siguientes dientes: ($p < 0,05$, chi cuadrado). (Tabla 14). Los resultados indican por tanto que en esas piezas dentales es estadísticamente significativa la presencia de supenumerarios en sujetos fisurados al compararlo con sujetos controles.

- Incisivo lateral superior derecho
- Incisivo lateral superior izquierdo
- Canino superior izquierdo.

| | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Incisivo lateral superior derecho | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Incisivo lateral superior izquierdo | $p < 0,05$, chi cuadrado |
| Canino superior izquierdo | $p < 0,05$, chi cuadrado |

Tabla 14: relación estadísticamente significativa por diente en sujetos fisurados con supernumerarios.

5.4. CLASE ESQUELETICA GRUPO FISURADOS.

5.4.1. DISTRIBUCIÓN CLASE ESQUELÉTICA.

En la tabla 15 se describe la distribución según maloclusión esquelética de los 103 pacientes fisurados que conforman la muestra.

La Clase III esquelética (determinada mediante el *Witts apraissal*) es la maloclusión más prevalente en los sujetos fisurados; presente en 62 pacientes (60,19%) seguido de Clase I esquelética, la cual fue diagnosticada en un total de 35 pacientes fisurados. (33,98%). Asimismo, 6 pacientes (5,80%) presentan Clase II esquelética. (Figura 17)

| MUESTRA | | | TIPO DE FISURA | | | | Total |
|----------|-------------------|-----|----------------|-----|----|----|-------|
| | | | 0 | FLP | FL | FP | |
| FISURADO | CLASE ESQUELETICA | I | | 24 | 4 | 7 | 35 |
| | | II | | 3 | 2 | 1 | 6 |
| | | III | | 53 | 3 | 6 | 62 |
| Total | | | | 80 | 9 | 14 | 103 |

Tabla 15: distribución clase esquelética de la muestra

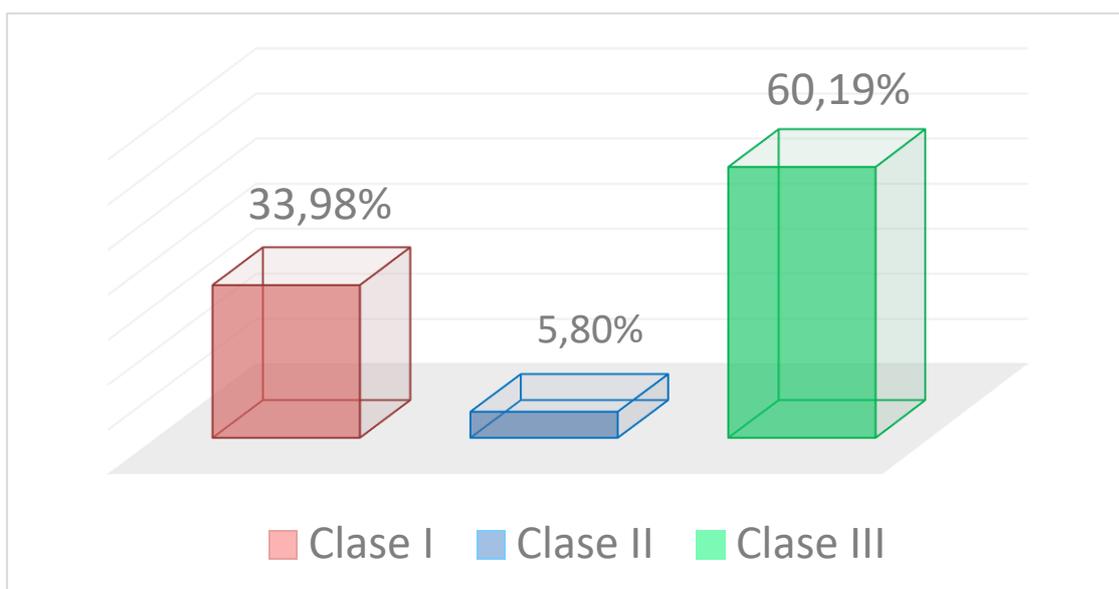


Figura 17: distribución clase esquelética en sujetos fisurados.

5.4.2. RELACION ENTRE ANOMALIAS DE NÚMERO Y MALOCLUSIÓN ESQUELETICA EN PACIENTES FISURADOS

Respecto al análisis de la clase esquelética en pacientes fisurados con anomalías de número, los resultados se presentan en la Tabla 16. Se diferencian dos grupos: sujetos fisurados con anomalías de número y fisurados sin anomalías de número.

Los resultados en el grupo de fisurados con anomalías de número indican una mayor prevalencia de sujetos con maloclusión esquelética clase III; ya que en el 66,6% de los fisurados con agenesias o supernumerarios se ha observado discrepancia maxilo mandibular negativa. La segunda maloclusión más frecuente en fisurados con anomalías de número es la Clase I esquelética, presente en el 28% de los sujetos. Asimismo, sólo en el 5,2% de fisurados con alteraciones de número se ha determinado Clase II esquelética.

Por otro lado, en el grupo de fisurados sin anomalías de número, se han obtenido prevalencias similares en cuanto a maloclusión Clase I (50%) y maloclusión esquelética Clase III. (42,8%)

| MUESTRA | | | ANOMALIA | | Total |
|----------|-------------------|-----|----------|----|-------|
| | | | SI | NO | |
| CONTROL | CLASE ESQUELETICA | I | 6 | 29 | 35 |
| | | II | 0 | 6 | 6 |
| | | III | 7 | 55 | 62 |
| FISURADO | CLASE ESQUELETICA | I | 21 | 14 | 35 |
| | | II | 4 | 2 | 6 |
| | | III | 50 | 12 | 62 |
| Total | | | 75 | 28 | 103 |

Tabla 16: anomalías de número y maloclusión esquelética

Respecto a la comparación entre ambas variables, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre anomalías de número y maloclusión esquelética ($p > 0,05$, chi cuadrado). (Figura 18).

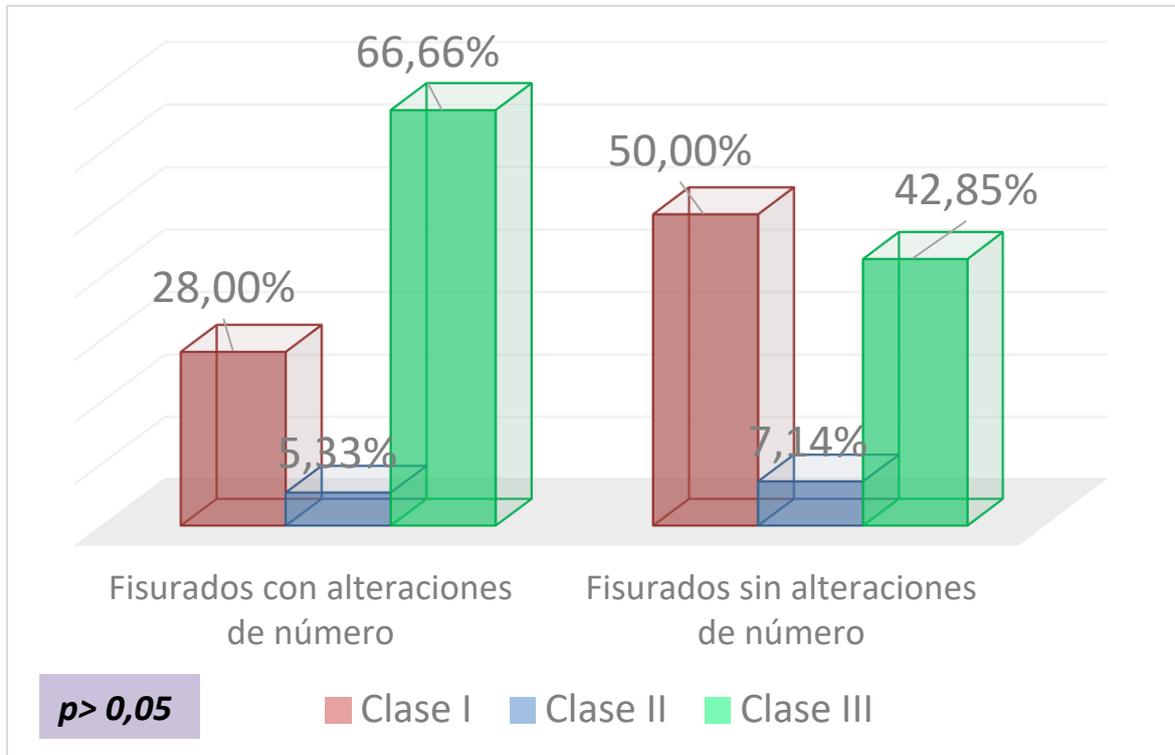


Figura 18: anomalías de número y maloclusión esquelética en pacientes fisurados.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Tras exponer los resultados obtenidos en una muestra de 206 pacientes del sur de España, se analizará más en profundidad dichos datos, comparándolos con los resultados publicados en previas investigaciones publicadas en la literatura científica.

6.1. DISTRIBUCIÓN TIPO DE FISURA

La muestra de pacientes fisurados se ha subdividido en tres tipos:

- Fisura labio-palatina
- Fisura labial
- Fisura palatina.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, los resultados de nuestro estudio indican una mayor prevalencia de fisura labio-palatina (77,7%). El segundo tipo de hendidura más frecuente en la muestra fue la fisura palatina (13,6%) seguido de fisura labial (8,7%).

La prevalencia de fisuras en la muestra a estudio, es acorde con las frecuencias clásicas ya publicadas, donde la fisura labio-palatina está presente en un 68-86% de los casos.¹⁵⁸

Estudios en el resto de Europa, concretamente en Suecia,¹³ arrojan también una mayor prevalencia de la fisura labio-palatina frente a otros tipos de fisuras, coincidiendo con los resultados de nuestra investigación.

Nagase y cols¹⁶⁰, establecen una prevalencia de 40,8% de fisura labio-palatina frente a otras fisuras en población japonesa. Los resultados coinciden con los del presente estudio, poniendo de manifiesto que, dentro del colectivo de fisurados, el tipo más frecuente es la fisura labio-palatina. Los resultados obtenidos en nuestra investigación a

pesar de coincidir en cuanto al tipo de fisura más frecuente, establecen una prevalencia mayor de fisura labio-palatina (78,04%) en comparación con estudios publicados.

Asimismo, investigaciones en Oceanía, han determinado una menor prevalencia de fisura labio-palatina en comparación con la obtenida en nuestra investigación. Nicholls y cols¹⁶¹ establecen que la fisura más frecuente es la fisura palatina (45,2%) seguida de la fisura labio-palatina. (33,6%) Esta variabilidad en los resultados pone de manifiesto la distinta etiología de las fisuras en cuanto a distintas poblaciones.

Al establecer comparaciones con otras investigaciones, es importante considerar la población a estudio, ya que como previamente se ha analizado, a la hora de hablar de prevalencia de fisuras orales, existe una gran variabilidad según la zona geográfica en la que nos encontremos, debido al componente genético y medioambiental y su influencia en la etiología de la fisura labio palatina.

6.2. PREVALENCIA POR SEXO

Dentro del grupo de fisurados, se ha analizado cuál es la distribución de anomalías de número según el género de los sujetos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio indican que, en el grupo de fisurados, existe una mayor prevalencia de anomalías de número en mujeres. Sin embargo, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre ambos grupos. ($p > 0,05$, chi cuadrado).

Nuestros resultados coinciden por los publicados por los estudios de Nicholls y cols,¹⁶¹ Eslami y cols¹⁶² o Akcam y cols¹³⁵ los cuales tampoco han encontrado relación estadísticamente significativa entre género de los pacientes y presencia de anomalías de número.

Por otro lado, en veteranas investigaciones del año 1974¹⁶³ y 1977¹⁶⁴. sí se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

6.3. ANOMALÍAS DE NÚMERO

6.3.1. PREVALENCIA DE LA MUESTRA

En cuanto a la prevalencia de anomalías de número en los dos grupos, los resultados de nuestro estudio indican una mayor prevalencia de anomalías de número en pacientes con fisura labio-palatina. (72,8%) En el grupo no fisurado, la presencia de anomalías de número fue claramente inferior.

Al revisar la literatura, comprobamos que existe numerosa evidencia en cuanto a la relación entre anomalías de número en población fisurada; lo cual concuerda con los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, donde el 72,8% de los fisurados presenta alteraciones de número. ^{12, 15,73, 114, 152, 162, 165,166,167,168}

Desde autores como Ranta en 1986, ¹²⁸ hasta artículos recientes del año 2016, ^{161,169} establecen relación entre ambas variables, poniendo de manifiesto la estrecha relación presente entre presencia de anomalías de número en pacientes fisurados

Araujo y cols ¹⁶⁹ determina una prevalencia de anomalías de número en sujetos fisurados del 88,2%. y Wangsrimongkol y cols ¹⁶⁶ registra anomalías dentales en el 89,6% de la población. Asimismo, respecto al estudio de Nicholls y cols, ¹⁶¹ en el 94% de los pacientes fisurados se ha observado presencia de alguna alteración dental.

Las prevalencias obtenidas en esas tres últimas investigaciones publicadas en el año 2016 son ligeramente superiores a las tasas de prevalencia obtenidas en la presente tesis doctoral. (72,8%)

6.3.2. PREVALENCIA DE ANOMALIAS Y TIPO DE FISURA

Si se analiza más a fondo el grupo fisurado, existen distintas prevalencias de anomalías de número según los distintos tipos de fisura. Los resultados de nuestro

estudio indican una mayor prevalencia de alteraciones de número en sujetos con fisura labio palatina en comparación con otros tipos de fisuras. (fisura labial o fisura palatina aislada).

¿Qué investigaciones hay publicadas al respecto? ¿Existe mayor evidencia de anomalías de número en determinados tipos de fisura? Tras revisar la bibliografía encontramos diversidad en los resultados

Autores como Paraniba y cols,¹² Pegelow y cols,¹³ Menezes y cols¹⁴ o Bartzela y cols¹⁵ concuerdan con nuestros resultados, encontrando asociación estadísticamente significativa entre fisura labio-palatina y anomalías de número.

Por otro lado, autores como Al Jamal y cols¹³³ no han encontrado relación estadísticamente significativa entre anomalías de número y el tipo de fisura, en discordancia con nuestra investigación.

6.3.3. AGENESIAS

6.3.3.1. PREVALENCIA AGENESIAS

¿Cual es la alteración dental más frecuentemente encontrada en pacientes fisurados.? Según resultados de investigaciones previas, la alteración dental más frecuente en pacientes con fisura labio palatina es la agenesia dental.

Esta afirmación concuerda con los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, donde la agenesia está presente en el 55,3% de los pacientes fisurados, encontrándose asimismo asociación estadísticamente significativa. ($p < 0,05$).

Son numerosas las publicaciones que indican que la ausencia de uno o más dientes es la anomalía dental más frecuente. Respecto a las prevalencias de dichas agenesias en fisurados, las tasas difieren según los artículos publicados.

Diversos autores encuentran una prevalencia de agenesias superior a la establecida en la presente tesis doctoral (55,3%). Entre tales autores, destacamos Shapira y cols,¹³⁰ los cuales determinan tasas del 77% de agenesias en población fisurada, Nicholls y cols,¹⁶¹ observan un 75% de ausencia dental, o Akcam et cols,¹³⁵ la tasan entre un 70,8% y 97,1% según el tipo de fisura. Al Jamal y cols.¹³³ establecen una prevalencia de agenesias en el 66,7% y Aizenbud y cols¹³¹ 67,6%

Asimismo, otros autores determinan prevalencia de agenesia en fisurados similares a las obtenidos en la presente tesis doctoral. (55,3%). Bartzela y cols,¹⁷⁰ encuentran agenesia dental en el 59,8% de los fisurados. O Wansgsrimongkol y cols,¹⁶⁶ en el 60,4% de la población a estudio.

Respecto a investigaciones analizadas con resultados de menor prevalencia de agenesias que las establecidas en nuestra investigación; autores como Araujo y cols¹⁶⁹ determinan en su investigación una prevalencia de agenesias del 47,1% Eslami y cols,¹⁶² concluyen que la prevalencia de ausencia dental varía entre el 27,2% y el 46,6% dependiendo del tipo de fisura. Da Silva y cols¹²⁷ establecen que, en población fisurada, sólo el 31,6% de los pacientes ha sido diagnosticado con agenesia dental.

Es importante destacar que las investigaciones han sido llevadas a cabo en distintas poblaciones, tales como Brasil, Irán, Australia, etc. A pesar de la variabilidad regional, en todas las investigaciones existe un componente común al establecer asociación entre agenesia como la anomalía dental más frecuente en pacientes fisurados.

La importancia de tan estrecha relación a pesar de la influencia medioambiental y genética, sirve para concienciar acerca del tratamiento multidisciplinar de pacientes fisurados. La presencia de anomalías dentales, involucra un trabajo multidisciplinar de rehabilitación bucodental y tratamiento multidisciplinar entre especialistas para proporcionar al paciente fisurado una adecuada rehabilitación funcional bucal.

6.3.3.2. DIENTE AUSENTE MAS AFECTADO.

Según investigaciones previas publicadas, el diente más frecuentemente ausente en pacientes con fisura labio palatina es el incisivo lateral superior. Esta conclusión,

puesta de manifiesto por diversos autores, ^{127,131,133,162,166} coincide con los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, en la cual se ha obtenido una prevalencia de agenesia de incisivo lateral superior izquierdo del 34%. Asimismo, se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre dicho diente y su ausencia en pacientes fisurados. ($p < 0,05$).

Tras el incisivo lateral superior izquierdo (34%), el diente más frecuentemente ausente en nuestra población a estudio es el incisivo superior lateral derecho (24,3%), seguido del segundo premolar superior izquierdo (16,5%), y segundo premolar superior derecho (8,7%).

¿Cuáles son los resultados obtenidos por otros autores en cuanto al diente más frecuentemente ausente en población fisurada? Cabe destacar el artículo publicado por Bartzela y cols ¹⁷⁰ en población europea, el cual establece prevalencias de agenesias en toda la arcada, permitiendo por tanto analizar prevalencia de agenesias tanto para incisivos laterales como de premolares. ¿Cuáles son las diferencias que observamos entre sus resultados y los nuestros? En cuanto al incisivo lateral maxilar derecho, obtienen prevalencia de 30,4%, ligeramente superior al 24,3% de la presente tesis doctoral. El incisivo lateral maxilar izquierdo presenta una prevalencia similar a la nuestra, ambas del 34%. Respecto a la prevalencia de agenesias de premolares, Bartzela y cols ¹⁷⁰ determina una prevalencia de 10,8% de agenesia del segundo premolar superior derecho, tasa similar a la obtenida en nuestra investigación (8,7%). Por último, la prevalencia de agenesia del segundo premolar maxilar izquierdo se establece en 9,1%, inferior a la obtenida en nuestra población a estudio. (16,5%),

Sin embargo, otros autores registran tasas de agenesias de incisivos laterales superiores a las obtenidas en población europea. Nicholls y cols ¹⁶¹ en su reciente estudio publicado en 2016 establece agenesia del incisivo lateral maxilar en un 64% de la población fisurada, Aizenbud y cols ¹³¹ la datan en 56,1% o Shapira y cols ¹³⁰ en el 74% de una muestra de sujetos con fisura labio-palatina de América. Jamal y cols ¹³³ fijan la prevalencia de ausencia de incisivo lateral superior en un 52,88%.

Asimismo, cabe destacar que diversas investigaciones obtienen prevalencias inferiores a las obtenidas en nuestro estudio, como las recientemente publicadas por

Wangrimongkol y cols ¹⁶⁶ establecen prevalencia de un 6,1% de supernumerarios en población tailandesa fisurada.

Camporesi y cols ¹⁶⁸ en un estudio sobre población fisurada italiana, determinan una prevalencia del 27,9% de agenesia de incisivo lateral superior; tasa ligeramente inferior a obtenida en nuestra investigación (34%). En cuanto a la prevalencia de premolares, Camporesi y cols ¹⁶⁸ establecen agenesia del segundo premolar maxilar en un 5,4% de los pacientes fisurados, en comparación con prevalencia de 8,7% de agenesia de segundos premolares maxilares obtenida en la presente tesis doctoral.

6.3.4.SUPERNUMERARIOS.

6.3.4.1. PREVALENCIA SUPERNUMERARIOS.

La presencia de diente supernumerario ha sido registrada por algunos autores como la segunda alteración dental más frecuentemente encontrada en pacientes con fisura labio palatina. ^{132,171} tras la presencia de agenesia dental.

En los resultados obtenidos en nuestra muestra a estudio, se sigue esta línea de investigación, ya que al igual que los citados autores, también se determina la presencia de dientes supernumerarios como la segunda anomalía de número más frecuentemente encontrada en pacientes fisurados. (25,20%).

Autores como Akcam y cols ¹³⁵ y da Silva y cols ¹²⁷ obtienen tasas similares a la nuestra (22% y 22,85% respectivamente) en cuanto a la prevalencia de dientes supernumerarios en población fisurada.

Cabe destacar que, en las publicaciones revisadas, se ha analizado ampliamente la presencia de más anomalías dentales, tales como trasposición, microdoncia, taurodontismo, dislaceración, rotación de incisivos o hipoplasia de esmalte. Algunos autores, han encontrado, sin embargo, que la presencia de supernumerario no es la segunda anomalía más frecuente. Las investigaciones de Nicholls y cols ¹⁶¹ difieren de los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que su equipo de investigación considera

la presencia de supernumerario como la tercera alteración dental más frecuente en pacientes fisurados, tras la presencia de agenesia y rotación de incisivo lateral.

Continuando con esta línea de investigación, otros autores como Araujo y cols¹⁶⁹ tampoco determinan la presencia de supernumerarios como la segunda anomalía dentaria más frecuentemente encontrada en su población a estudio. Concluyen en su investigación que es más frecuente la presencia de agenesia, rotación de incisivos, microdoncia, impactación y en quinto lugar: supernumerario; con una prevalencia del 3,8%. Wangsrimgkol y cols¹⁶⁶ también establecen otras anomalías dentales con más frecuencia antes que la presencia de supernumerarios; los cuales están presentes en el 6,1% de los pacientes fisurados, posicionándose como la cuarta anomalía dental más frecuente en el grupo, por detrás de agenesia, microdoncia y dislaceración.

6.3.4.2. SUPERNUMERARIO MAS AFECTADO

El diente más frecuentemente encontrado como supernumerario en pacientes con fisura labio palatina se encuentra en la región incisiva superior. Existen numerosas publicaciones que dan peso a esta afirmación.^{134,162,166}

Sin embargo, cabe destacar que ciertas publicaciones no especifican cual es exactamente el tipo de diente más prevalente, sólo indican la zona donde se ubica el supernumerario. Autores, por tanto, como Eslami y cols,¹⁶² Araujo y cols¹⁶⁹ o Al Jamal y cols¹³³ sólo determinan la presencia o no de diente supernumerario en la región incisiva, sin especificar tipo de diente afectado.

No obstante, Pegelow y cols¹³ establecen que el incisivo lateral superior está presente como supernumerario en un 14,9%, de la población fisurada. Esta prevalencia es mayor que la establecida en nuestra investigación.^{12,114}

Las conclusiones de investigaciones publicadas previamente son acordes con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde hemos observado que el incisivo lateral maxilar es el diente más frecuentemente afectado como supernumerario. (6,79%) Asimismo, se ha establecido asociación estadísticamente significativa entre incisivo

lateral maxilar izquierdo y derecho, y su presencia extra en la arcada en pacientes fisurados. ($p < 0,05$).

Al igual que ocurría en las agenesias, observamos que los incisivos laterales son los más frecuentemente afectados en las anomalías de número en pacientes fisurados. Tal y como se ha descrito en la introducción, esto puede ser debido a la teoría de un desorden hereditario multifactorial, el cual conduce a hiperactividad de la lámina dental afectando por tanto en la formación del incisivo lateral.^{135,172}

6.4. CLASE ESQUELETICA GRUPO FISURADOS.

6.4.1. DISTRIBUCIÓN CLASE ESQUELÉTICA.

En cuanto a la maloclusión esquelética de la muestra, la distribución de sujetos fisurados está dividida en una mayor prevalencia de sujetos con clase III esquelética (60,19%) seguida de maloclusión esquelética clase I (33,98%).

La mayor prevalencia de sujetos fisurados con clase III esquelética es acorde con investigaciones previas que relacionan esta maloclusión en pacientes con fisura labio palatina. Tal y como se expuso en la introducción, esta discrepancia puede ser debida a una deficiencia del crecimiento maxilar como consecuencia de la presencia de fisuras orales, las cuales limitan el normal crecimiento maxilar.^{75,100,101,102}

Podemos decir, por tanto, que los resultados de la presente tesis doctoral continúan la línea de conclusiones obtenidas por otros autores; los cuales también han registrado una mayor prevalencia de clase III esquelética en sujetos fisurados, en concordancia con nuestras conclusiones.

6.4.2.RELACION ENTRE ANOMALIAS DE NÚMERO Y MALOCLUSIÓN ESQUELETICA EN PACIENTES FISURADOS

En cuanto a los resultados obtenidos al analizar las dos características oclusales más comunes en sujetos con fisura labio palatina (anomalías de número y discrepancia maxilo mandibular), los resultados de nuestro estudio, indican una alta prevalencia de sujetos con maloclusión esquelética clase III en el grupo con anomalías. Más de la mitad (66,6%) de los fisurados con agenesias o supernumerarios presentan discrepancia maxilo mandibular negativa; diagnosticada mediante *Witts appraisal*¹⁵⁷

A pesar de establecerse mayor prevalencia de sujetos con maloclusión esquelética Clase III en aquellos fisurados con anomalías dentales de número, no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en comparación con el grupo sin anomalías.

A la hora de comparar nuestros resultados con los publicados en anteriores investigaciones, es necesario tomar con cautela dicho análisis debido a las siguientes consideraciones:

- Ausencia de artículos que analicen la maloclusión esquelética en pacientes fisurados en población española.

Tal y como se expuso en la introducción, a día de hoy existe una gran carencia de artículos de análisis de población de fisurados en España. Por consiguiente, según nuestro conocimiento, no existe ningún artículo hasta la fecha publicado que analice discrepancia maxilo mandibular en sujetos fisurados con anomalías de número en población española.

Este hecho, limita la posibilidad de comparar nuestros resultados con los publicados por otros autores en otras poblaciones. La presencia de distintos factores genéticos y medioambientales en las distintas regiones influye en la heterogeneidad de la presencia de fisuras; por lo que para eliminar posibles sesgos sólo se deberían comparar resultados entre poblaciones de la misma región.

- Medición clase esquelética.

Respecto al análisis en otras poblaciones fisuradas, la determinación de maloclusión esquelética y anomalías de número ha sido investigada por autores como Meazzini y cols,¹⁵⁰ y Wu y cols¹⁵⁶ Sin embargo, no es posible comparar los resultados publicados con los obtenidos en nuestra investigación debido a que no se ha establecido igual criterio a la hora de determinar la discrepancia maxilo mandibular del paciente.

En nuestro estudio hemos considerado la medición del *Witts appraisal*¹⁵⁷ como el método más fiable para determinar la maloclusión esquelética del paciente fisurado. Esta medición establece la relación de un punto del maxilar superior (A) y de la mandíbula (B) mediante su proyección al plano oclusal del paciente. Consideramos que, al ser una medición lineal y no angular, hace más precisa la determinación de la clase esquelética del paciente.

Otra determinación de la discrepancia maxilo mandibular es la propuesta por Steiner,¹⁷³ el cual establece como referencia el punto Nasion (N), y determina la maloclusión esquelética del paciente según el ángulo formado por el punto Nasion y su unión con los puntos (A) y (B). Sin embargo, al tratarse de una medición angular, la determinación del ANB puede no ser real y estar enmascarada por una posición adelantada o retruida del punto Nasion. Si el punto Nasion está en posición más adelantada o retruida, reducirá por tanto el ángulo formado entre dicho punto y A y B (ANB). Consideramos, por tanto, que la medición del *Witts appraisal* elimina los posibles errores que puedan estar definidos por variaciones anatómicas del punto Nasion en la determinación de la clase esquelética del paciente.

Es por todo ello, que consideramos más fiable la determinación de la maloclusión esquelética mediante el *Witts appraisal* en vez de mediciones como el ANB.

Respecto al análisis de anomalías de número en pacientes fisurados y la relación anteroposterior esquelética, sólo se han encontrado dos estudios que analicen dichas variables. Los resultados obtenidos no pueden ser comparados con los de nuestra investigación ya que los estudios publicadas establecen la clase esquelética del paciente

mediante la medición del ángulo ANB. En cambio, tal y como ya se ha expuesto, nuestra medición se ha realizado mediante la determinación del *Witts appraisal*. Meazzini y cols.¹⁵⁰ en su estudio concluyen que la agenesia de incisivo lateral está presente en casi el 82% de pacientes con mal pronóstico de crecimiento; estableciendo asimismo diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, Wu y cols.¹⁵⁶ determinan que no existe relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el número de agenesias en pacientes fisurados con la relación sagital maxilo mandibular.

La conclusión obtenida en el artículo de Wu y cols.¹⁵⁶ se asemeja a la obtenida en nuestra investigación, sin embargo, no sería correcto comparar ambas conclusiones debido a que se han establecido distintos criterios diagnósticos en la determinación de la clase esquelética del paciente fisurado. Asimismo, la población a estudio difiere (España y Asia) pudiendo estar influenciados por distintos componentes tales como factores medioambientales o genéticos.

Cabe destacar que, según nuestro conocimiento, en la actualidad no existe ningún estudio publicado que analice anomalías de número en pacientes con fisura labiopalatina con maloclusión esquelética diagnosticada según el *Witts*; tanto en España como en otra población. Sin embargo, en población ortodóncica no fisurada, si se ha investigado la posible relación entre ambas variables. Un reciente estudio de Bassiouny y cols.¹⁷⁴ concluye que en sujetos no fisurados con agenesia de incisivos laterales sí existe relación estadísticamente significativa con la presencia de *Witts appraisal* negativo ($p < 0,05$, chi cuadrado).

Se pone de manifiesto, por tanto, que existe una notable ausencia de investigaciones científicas publicadas en la literatura científica que analicen las dos características oclusales más frecuentes en pacientes fisurados. Según nuestro conocimiento, no existen hasta la fecha ninguna investigación publicada que analice la relación maxilo mandibular esquelética mediante el *Witts appraisal* en pacientes fisurados con alteraciones dentales de número. Nuestra investigación aporta por tanto datos pioneros tanto para investigaciones en España como para el resto de poblaciones.

Tras el análisis de resultados de la presente tesis doctoral, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa, ($p > 0,05$, chi cuadrado) entre relación maxilo mandibular esquelética y anomalías de número; concluyendo que la anomalía de número en pacientes fisurados no determina la presencia de maloclusión esquelética clase III.

A pesar de ser pioneros en la obtención de dichas conclusiones en una muestra del sur de España, sería necesario más investigaciones futuras para poder comparar resultados y establecer protocolos en el tratamiento multidisciplinar del paciente fisurado.

7. CONCLUSIONES

1. No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre maloclusión esquelética y anomalías de número en pacientes con fisura labio-palatina en una muestra del sur de España. ($p>0,05$).
2. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre anomalías de número y pacientes con fisura labio palatina con respecto a sujetos no fisurados. ($p<0,05$).
3. En una muestra de pacientes con fisura labio-palatina del sur de España, el 72,8% de los pacientes presenta anomalías de número.
4. En población fisurada española, el 55,3% de los sujetos presenta ausencia de alguna pieza dental. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre agenesia dental y presencia de fisura labio-palatina. ($p<0,05$).
5. El diente más frecuentemente ausente en la muestra a estudio es el incisivo lateral superior izquierdo, ausente en el 34% de los pacientes fisurados.
6. El 25,20% de la población fisurada tiene un diente extra en su dentición. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre supernumerarios y presencia de fisura labio-palatina. ($p<0,05$).
7. El diente supernumerario más frecuentemente afectado en la muestra de fisurados es el incisivo lateral superior izquierdo (7%) y el incisivo lateral superior derecho (7%).
8. En la muestra a estudio, el 60,19% de los pacientes fisurados presenta Clase III esquelética.

8.BIBLIOGRAFÍA

1. Dixon et al. Cleft lip and palate. Synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12(3):167–78.
2. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. *Histología y embriología bucodental.* Editorial médica panamericana. 2004. 2 Edición p77-9.
3. Khan M et al. A revised classification of the cleft lip and palate. *Can J Plast Surg.* 2013;21(1):48–50.
4. Smith AW, Khoo AK, Jackson IT. A modification of the Kernahan “Y” classification in cleft lip and palate deformities. *Plastic and reconstructive surgery.* 1998; 102(6):1842-7.
5. Ferrero GB, Baldassarre G, Panza E, Valenzise M, Pippucci T, Mussa A, et al. A heritable cause of cleft lip and palate-Van der Woude syndrome caused by a novel IRF6 mutation. Review of the literature and of the differential diagnosis. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):223-8
6. Wattanawong et al. Association between IRF6 and 8q24 polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: Systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2016;106(9):773–88.
7. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004; 1(13):73-81.
8. Eshete M et al. Descriptive Epidemiology of Orofacial Clefts in Ethiopia. *J Craniofac Surg.* 2017;28(2):334-37
9. Rodríguez DC, Mosquera TC, García LE, Fernández TJ, Rodríguez FA, Riaño GI, Ariza HF. The epidemiology of cleft lip and palate over the period 1990-2004 in Asturias. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(3):132-7.
10. Sepulveda Troncoso G, Palomino Zuniga H, Cortes Araya J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2008;30(1):17-25.
11. Sacaquispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana* 2004;14(2):54 -8.
12. Paranaiba LM, Coletta RD, Swerts MS, Quintino RP, de Barros LM, Martelli-Júnior H. Prevalence of Dental Anomalies in Patients With Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in a Brazilian Population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(4):400-5.
13. Pegelow M, Alqadi N, Karsten AL. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod.* 2012;34(5):561-70.
14. Menezes R, Vieira AR. Dental Anomalies as Part of the Cleft Spectrum. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(4):414-9.
15. Bartzela TN, Carels CE, Bronkhorst EM, Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in unilateral cleft lip and palate in humans. *Arch Oral Biol.* 2013;58(6):596-602.
16. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Brit Med Bull.* 1976; 132:21-6.
17. Zucchero TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro Let al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 2004;35(1):769–80.
18. Rahimov F, Marazita ML, Visel A, Cooper ME, Hitchler MJ, Rubini M, et al.

- Disruption of an AP-2alpha binding site in an IRF6 enhancer is associated with cleft lip. *Nat Genet.* 2008;40:1341–7.
19. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet.* 2003;40:399–407.
 20. Riley BM, Mansilla MA, Ma J, Daack-Hirsch S, Maher BS, Raffensperger LM, et al. Impaired FGF signaling contributes to cleft lip and palate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(11):4512–7.
 21. Suzuki S, Marazita ML, Cooper ME, Miwa N, Hing A, Jugessur A et al. Mutations in BMP4 are associated with subepithelial, microform, and overt cleft lip. *Am J Hum Genet.* 2009;84(3):406-11.
 22. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, Steffens M, Rubini M, et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet.* 2009; 41:473–7.
 23. Lidral AC, Moreno LM. Progress toward discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(6):731–9.
 24. Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev.*2005;15:270–8.
 25. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts. *Epidemiology.* 2005;16(5):698–701.
 26. Boyles A, Deroo L, Lie R, Taylor J, Jugessur A, Murray J, et al. Maternal alcohol consumption, alcohol metabolism genes, and the risk of oral clefts: A population-based case-control study in Norway, 1996-2001. *Am J Epidemiol.* 2010;172(8):924-31.
 27. Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson J. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics.* 2003;111(5 II):1146-51.
 28. Botto L, Erickson J, Mulinare J, Lynberg M, Liu Y. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: Evidence of interaction? *Epidemiology.* 2002;13(4):485-8.
 29. Shahrukh Hashmi S, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT .Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):186-94.
 30. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: A meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.*1997;34(3):206-10.
 31. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):485-91.
 32. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: A meta-analysis. *B World Health Organ* 2005;82(3):213-8.
 33. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: A United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(4):381-6.
 34. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):173-81.
 35. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology.* 2007;18(2):226-33.

36. Goncalves Leite I, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res.* 2009;23(1):31-7.
37. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Epidemiology.* 2010;21(2):240-2.
38. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F, et al. Maternal smoking and oral clefts the role of detoxification pathway genes. *Epidemiology.* 2008;19(4):606-15.
39. Boogaard MH, Costa D, Krapels IPC, Liu F, Duijn C, Sinke RJ, et al. The MSX1 allele 4 homozygous child exposed to smoking at periconception is most sensitive in developing nonsyndromic orofacial clefts. *Hum Genet.* 2008;124(5):525-34.
40. Zhang Xuan, et al. Maternal active smoking and risk of oral clefts: a meta-analysis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(6):680-90.
41. Grewal J, Carmichael S, Ma C, Lammer E, Shaw G. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res Part A.* 2008;82(7):519-26.
42. DeRoo L, Wilcox A, Drevon C, Lie R. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):638-46.
43. Romitti P, Sun L, Honein M, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen S. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol.* 2007;166(7):775-85.
44. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health.* 2000;90(3):415-9.
45. Meyer KA, Werler MM, Hayes C, Mitchell AA. Low maternal alcohol consumption during pregnancy and oral clefts in offspring: the Slone Birth Defects Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(7):509-14.
46. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen L, Andersen AM, Murray J, et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* 2005;16(3):311-6.
47. Martelli D, Cruz K, Barros L, Silveira M, Swerts M, Martelli JH. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(1):107-12.
48. Materna-Kirylyuk A, Wiśniewska K, Badura-Stronka M, Mejnartowicz J, Wickowska B, Balcar-Boroń A, et al. Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a Polish population. *Perinat Epidemiol.* 2009;23(1):29-40.
49. Carmichael S, Shaw G. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology.* 2000;11(1):30-5.
50. Carmichael S, Shaw G, Yang W, Abrams B, Lammer E. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology.* 2007;18(3):356-61.
51. Stothard K, Tennant P, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2009;301(6):636-50.
52. Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(4):367-71.
53. Stott-Miller M, Heike C, Kratz M, Starr J. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: Case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):502-12.

54. Murray J, Wehby G. Folic acid and orofacial clefts: A review of the evidence. *Oral Dis.* 2010;16(1):11-9.
55. Badovinac R, Werler M, Williams P, Kelsey K, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: A meta-analysis. *Birth Defects Res Part A.* 2007;79(1):8-15.
56. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1041-58.
57. Wilcox A, Lie R, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey D, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: National population based case-control study. *Br Med J.* 2007;334(7591):464-7.
58. van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med.* 2004;39(4):689-94.
59. Chávez-Corral D, Velazco-Campos M, Sanin L, Levario-Carrillo M, Aguirre-Rodríguez A, Martínez L. Relation between levels of folic acid, vitamin B12 and maternal homocysteine with neural tube defects and cleft lip. *Int J Morphol.* 2008;26(4):905-14.
60. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology.* 2006;17(3):285-91.
61. Bufalino A, Ribeiro Paranaíba L, Nascimento De Aquino S, Martelli-Júnior H, Oliveira Swerts M, et al. Maternal polymorphisms in folic acid metabolic genes are associated with nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res Part A.* 2010;88(11):980-6.
62. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(11):853-61.
63. Hozyasz K, Kaczmarczyk M, Dudzik J, Bulska E, Dudkiewicz Z, Szymanski M. Relation between the concentration of zinc in maternal whole blood and the risk of an infant being born with an orofacial cleft. *Brit J Oral Max Surg.* 2009;47(6):466-9.
64. Krapels I, Van Rooij I, Wevers R, Zielhuis G, Spauwen P, Brussel W, et al. Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: A case-control study. *BJOG-Int J Obstet Gy.* 2004;111(7):661-8.
65. Tamura T, Munger R, Corcoran C, Bacayao J, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: A case-control study in the Philippines. *Birth Defects Res Part A.* 2005;73(9):612-6.
66. Shah D, Sachdev H. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev.* 2006;64(1):15-30.
67. Munger R, Tamura T, Johnston K, Feldkamp M, Pfister R, Carey J. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of oral clefts in their children in Utah. *Birth Defects Res Part A.* 2009;85(2):151-5.
68. Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel A, Sorensen H, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: A population-based case-control study. *BJOG-Int J Obstet Gy.* 2008;115(1):98-110.
69. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during

- pregnancy. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):693-701.
70. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti M, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-92.
 71. Marinucci L, Balloni S, Carinci F, Locci P, Pezzetti F, Bodo M. Diazepam effects on non-syndromic cleft lip with or without palate: epidemiological studies, clinical findings, genes and extracellular matrix. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(1):23-33.
 72. Molina-Solana R, Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;(42)2: 177-84.
 73. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining cleft subphenotypes based on dental development. *J Dent Res.* 2007; 86:986-91.
 74. Holst AI, Holst S, Nkenke E, Fenner M, Hirschfelder U. Vertical and sagittal growth in patients with unilateral and bilateral cleft lip and palate—a retrospective cephalometric evaluation. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009; 46:512-20.
 75. van den Dungen GM, Ongkosuwito EM, Aartman IH, PrahlAndersen B. Craniofacial morphology of Dutch patients with bilateral cleft lip and palate and noncleft controls at the age of 15 years. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45:661-6.
 76. da Silva Filho OG, Normando AD, Capelozza Filho L. Mandibular growth in patients with cleft lip and/or cleft palate—the influence of cleft type. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993; 104:269-75.
 77. Oosterkamp BC, Remmelink HJ, Pruijm GJ, Hoekema A, Dijkstra PU. Craniofacial, craniocervical, and pharyngeal morphology in bilateral cleft lip and palate and obstructive sleep apnea patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44:1-7.
 78. Peltomäki T, Vendittelli BI, Grayson Bh, Cutting Cb, Brecht Le. Associations between Severity of Clefting and Maxillary Growth in Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate Treated with Infant Orthopedics. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001; 38:582–6.
 79. Chiu YT, Liao YF. Is Cleft Severity Related to Maxillary Growth in Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate? *Cleft Palate Craniofac J.* 2012; 49(5): 535–40.
 80. Da Silva OG, Ramos AL, Abdo RC. The influence of unilateral cleft lip and palate on maxillary dental arch morphology. *Angle Orthod.* 1992; 62(4): 283-90.
 81. Marcusson A, Paulin G. Changes in occlusion and maxillary dental arch dimensions in adults with treated unilateral complete cleft lip and palate: a follow-up study. *Eur J Orthod.* 2004; 26(4): 385-90.
 82. Kuijpers-Jagtman AM, Long RE. The influence of surgery and orthopedic treatment on maxillofacial growth and maxillary arch development in patients treated for orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37(6):1-12.
 83. Long RE. Orthodontic treatment of the patient with complete clefts of lip, alveolus, and palate: lessons of the past 60 years. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37(6): 533-8.
 84. Linkevicienė L, Olekas J, Zaleckas L, Kapudinskas G. Relation between the severity of palatal cleft and maxillary dental arch size. *Acta Médica Lituánica.*

- 2005; 12(1): 54-7.
85. Reyna J, Aliaga A, Marengo-castillo H, Alvarado S. Transversal dimensions in patients with sequels of bilateral cleft lip palate. 2011;10(2):157-61.
 86. Leslie A. Will. Growth and development in patients with untreated clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000;37(6):523-6.
 87. Capelozza Filho L, et al. Craniofacial morphology of adult unoperated complete unilateral left lip and palate patients. *Cleft Palate Cranifac J.* 1993;30(4): 376-81.
 88. Yoshida H, Nakamura A. Cephalometric analysis of maxillofacial morphology in unoperated cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992; 29:419-424.
 89. Bishara SE. Cephalometric evaluation of facial growth in operated and non operated individuals with isolated clefts of the palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1973; 10:239-46.
 90. Heidbuchel KL, Kuijpers-Jagtman AM. Maxillary and mandibular dental-arch dimensions and occlusion in bilateral cleft lip and palate patients from 3 to 17 years of age. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997;34(1): 21-6.
 91. Da Silva OG, De Castro FM, Coelho A, De Souza JA, Bishara AE. Upper dental arch morphology of adult unoperated complete bilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(2):154-61.
 92. Bishara SE, De Arrendondo RS, Vales HP, Jakobsen JR. Dentofacial relationships in persons with unoperated cleft: comparisons between three cleft types. *Am J Orthod.* 1985; 87(6): 481-507.
 93. DiBiase AT, DiBiase DD, Hay NJ, Sommerlad BC. The relationship between arch dimensions and the 5-year index in the primary dentition of patient with complete UCLP. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002;39(6):635-40.
 94. Cassidy KM, Harris EF, Tolley EA, Keim RG. Genetic influence on dental arch form in orthodontic patients. *Angle Orthod.* 1998;68(5):445-54.
 95. Lee RT. Arch width and form: A review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115(3):305-13.
 96. Holand JP, Brodie AG. Pressures exerted by the buccinator muscle. *Angle Orthod.* 1966; 36(1):1-12.
 97. Ling JY, Wong RW. Dental arch widths of southern Chinese. *Angle Orthod.* 2009; 79:54-63.
 98. Markus AF, Delaire J, Smith WP. Facial Balance in cleft lip and palate: Normal development and cleft palate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1992;30:287-95.
 99. Precious D, Delaire J. Balanced facial growth: A schematic interpretation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63:637-44.
 100. Ye B, Wu Y, Zhou Y, Jing H, Hu J, Zhang GA comparative cephalometric study for adult operated cleft palate and unoperated cleft palate patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1218-23.
 101. Jiang C, Yin N, Zheng Y, Song T. Characteristics of Maxillary Morphology in Unilateral Cleft Lip and Palate Patients Compared to Normal Subjects and Skeletal Class III Patients. *J Craniofac Surg.* 2015;26(6):517-23.
 102. Garib DG, Santos PB, Janson G, Assis VH, de Paula Leite Battisti M. Association Between Dental Arch Widths and Interarch Relationships in Children With Operated Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(6):196-200.
 103. Bardach J. The influence of cleft lip repair on facial growth. *Cleft Palate J.* 1990; 1:76-8.

104. Bardach J, Eisbach K. The influence of primary unilateral cleft lip repair on facial growth: Part I Lip pressure. *Cleft Palate J*.1977;1: 88-97.
105. Joos U. Evaluation of the result of surgery on cleft lip and palate and skeletal growth determinants of the cranial base. *J Cranio Maxillofac Surg*. 1989; 17:23-5.
106. Joos U. Skeletal growth after muscular reconstruction for cleft lip, alveolus and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 33:139-144.
107. Adcock S, Markus AF. Mid-Facial growth following functional surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:1-5.
108. Ortiz-Monasterio F, Serrano A, Barrera G, Rodriguez-Hoffman H, Vinageras EA. Study of untreated adult cleft palate patients. *Plast Reconstr Surg*. 1966; 38:36-41.
109. Zemann W, Mossböck R, Kärcher H, Kozelj V (). Sagittal growth of the facial skeleton of 6-year-old children with a complete unilateral cleft of lip, alveolus and palate treated with two different protocols. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007; 35(8):343-9.
110. Zemann W, Kärcher H, Drevenšek M, Koželj V. Sagittal maxillary growth in children with unilateral cleft of the lip, alveolus and palate at the age of 10 years: An intercentre comparison. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2011;39(7):469-74.
111. Vettore MV, Eugênia A, Campos S. Malocclusion characteristics of patients with cleft lip and / or palate. *Eur J Orthod*. 2011; 33:311-7.
112. Baek S H, Moon H S, Yang W S Cleft type and Angle's classification of malocclusion in Korean cleft patients. *Eur J Orthod*. 2002; 24: 647-53.
113. Gupta A et al, Assessing Angle's malocclusion among cleft lip and/or palate patients in Jammu. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016; 6(1): 23-7.
114. Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, de Castro Costa M. Prevalence of Dental Anomalies in Nonsyndromic Individuals With Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49(2):194-200.
115. Barbería E, Quesada J, Pizarro M, Ballesta C, Mendoza, A. 2001 *Odontopediatría*, 2Ed. España: Masson.
116. Pinkham, J. R. 2001. *Odontología pediátrica*. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana .
117. Varela M, Arrieta P, Ventureira C. Non syndromic concomitant hypodontia and supernumerary teeth in an orthodontic population. *Eur J Orthod*. 2009;31(6):632-7.
118. Uslu O, Akcam MO, Evirgen S, Cebeci I. Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009 ;135(3):328-35.
119. Celikoglu m, Kazanci F, miloglu O, Oztek O, Kamak h, ceylan I. Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral cir bucal*. 2010;15(5):797-801.
120. Kolenc-fusé fj. Tooth agenesis: in search of mutations behind failed dental development. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9:385-95.
121. Tallón-Walton V, Nieminen P, Arte S, Carvalho-Lobato P, Ustrell-Torrent JM, Manzanares-Céspedes MC. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: Estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(4):569-74.

122. Tavajohi-Kermani H, Kapur R, Sciote JJ. Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;122:39-47.
123. Guan G, Wang Y, Lo T, Preston B. Prevalence of tooth agenesis in orthodontic patient population in Western New York. *N Y State Dent J.* 2013;79(2):31-5.
124. Polder bJ, Van't hof ma, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman am. a meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):217-26.
125. Jabbari F, Reiser E, Thor A, Hakelius M, Nowinski D. Correlations between initial cleft size and dental anomalies in unilateral cleft lip and palate patients after alveolar bone grafting. *Ups J Med Sci.* 2016;121(1):33-7.
126. Aizenbud D, Coval M, Hazan-Molina H, Harari D. Isolated soft tissue cleft lip: epidemiology and associated dental anomalies *Oral Dis.* 2011;17(2):221-31.
127. da Silva AP, Costa B, de Carvalho Carrar CF. Dental anomalies of number in the permanent dentition of patients with bilateral cleft lip: radiographic study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45:473-6.
128. Ranta R.A review of tooth formation in children with cleft lip / palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986;90:11-8.
129. Walker SC, Mattick CR, Hobson RS, Steen IN. Abnormal tooth size and morphology in subjects with cleft lip and/or palate in the north of England. *Eur J Orthod.* 2009;31(1):68-75.
130. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000;70:16-21.
131. Aizenbud D, Camasuvi S, Peled M, Brin I. Congenitally missing teeth in the Israeli cleft population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42: 314-7.
132. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45:154-162.
133. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MA. Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(4):413-20.
134. Wu TT, Chen PK, Lo LJ, Cheng MC, Ko EW. The characteristics and distribution of dental anomalies in patients with cleft. *Chang Gung Med J.* 2011;34(3):306-14.
135. Akcam, Sehrazat Evirgen, Ozge Uslu, and Ufuk Toygar Memikoğlu. Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate *Eur J Orthod.* 2010; 32(2): 207-13.
136. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children. *Am J Orthod.* 1999;115(4):396-400.
137. Dewinter G, Quirynen M, Heidbuchel K, Verdonck A, Willems G, Carels C. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(4):343-50.
138. Matern O, Sauleau EA, Tschill P, Perrin-Schmitt F, Grollemund B. Left-sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(3):1-5.

139. Cassolato SF, Ross B, Daskalogiannakis J, Noble J, Tompson B, Paedo D. Treatment of dental anomalies in children with complete unilateral cleft lip and palate at SickKids hospital. Toronto. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(2):166–72.
140. Lekkas C, Latief BS, ter Rahe SP, Kuijpers-Jagtman AM. The adult unoperated cleft patient: absence of maxillary teeth outside the cleft area. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(1):17–20.
141. Rajab LD, Hamdan MA. Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2002; 12: 244–54.
142. Anthonappa RP, King NM, Rabie AB. Diagnostic tools used to predict the prevalence of supernumerary teeth: a meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012;41(6):444-9.
143. Küchler EC, Costa AG, Costa Mde C, Vieira AR, Granjeiro JM. Supernumerary teeth vary depending on gender. *Braz Oral Res*. 2011;25(1):76-9.
144. Fleming PS, Xavier GM, DiBiase AT, Cobourne MT. Revisiting the supernumerary: the epidemiological and molecular basis of extra teeth. *Br Dent J* . 2010;208(1):25-30.
145. Alvira-González J, Gay-Escoda C. Non-syndromic multiple supernumerary teeth: meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(5):361-9.
146. Primosch R. Anterior supernumerary teeth-assessment and surgical intervention in children. *Pediatric Dentistry* 1981;3: 204–15.
147. Salcido J, Ledesma C, Hernández F, Pérez D, Garcés M. 2004. Frecuencia de dientes supernumerarios en una población mexicana. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 9:403-9.
148. Khambete N, Kumar R. Genetics and presence of non-syndromic supernumerary teeth: A mystery case report and review of literature. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(4):499-502.
149. Redford-Badwal DA. Individuals born with nonsyndromic oral clefts display a higher frequency of dental anomalies. *J Evid Based Dent Pr*. 2012;12(1):21–3.
150. Meazzini MC, Donati V, Garattini G, Brusati R. Maxillary growth impairment in cleft lip and palate patients: a simplified approach in the search for a cause. *J Craniofac Surg*. 2008; 19:1302-7.
151. Doucet JC, Delestan C, Montoya P, et al. New neonatal classification of unilateral cleft lip and palate. Part 2: To predict permanent lateral incisor agenesis and maxillary growth. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014;51:533-39.
152. Kim NY, Baik SH. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;130: 752-58.
153. Hardwicke J, Chhabra P, Richard B. Absent maxillary lateral incisor as evidence of poor midfacial growth in unilateral cleft lip and palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(4):392–5.
154. Mars M, Plint DA, Houston WJ, Bergland O, Semb G. The Goslon Yardstick: a new system of assessing dental arch relationships in children with unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate J*. 1987;24:314-22.

155. Sæle P, Østhus E, Ådalen S, Nasir EF, Mustafa M. Pattern of clefts and dental anomalies in six-year-old children: a retrospective observational study in western Norway. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(2):100-5.
156. Wu TT, Ko EWC, Chen PKT, Huang CS. Craniofacial characteristics in unilateral complete cleft lip and palate patients with congenitally missing teeth. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144(3):381-90.
157. Jacobson A. The "Wits" appraisal of jaw disharmony. *Am J Orthod.* 1975;67(2):125-3.
158. Tahir P, Ron B. Oral and Dental Health Status of Children with Cleft Lip and/or Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998. 35(4): 329-32.
159. Yáñez-Vico R-M, Iglesias-Linares A, Gómez-Mendo I, Torres-Lagares D, González-Moles M-Á, Gutierrez-Pérez J-L, et al. A descriptive epidemiologic study of cleft lip and palate in Spain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):1-4.
160. Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T. Epidemiological Analysis of Cleft Lip And/or Palate by Cleft Pattern. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 2010; 9: 389-95.
161. Nicholls W. Dental anomalies in children with cleft lip and palate in Western Australia. *Eur J Dent* 2016;254-8.
162. Eslami N, Majidi MR, Aliakbarian M, Hasanzadeh N. Prevalence of dental anomalies in patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):1695-8.
163. Brook AH. Dental anomalies of number, form and size: their prevalence in British schoolchildren. *J Int Assoc Dent Child.* 1974;5:37-53.
164. Bergstrom K. An orthopantomographic study of hypodontia, supernumeraries and other anomalies in school children between the ages of 8-9 years. An epidemiological study. *Swed Dent J.* 1977;1:145-57.
165. Qureshi WA, Beiraghi S, Leon-Salazar V. Dental anomalies associated with unilateral and bilateral cleft lip and palate. *J Dent Child (Chic).* 2012;79(2):69-73.
166. Wangsrimgkol T, Manosudprasit M, Pisek P, Chittiwatanapong N. Prevalence and types of dental anomaly in a Thai non-syndromic oral cleft sample. *J Med Assoc Thai.* 2013;96:25-35.
167. Yildirim M, Seymen F, Deeley K, Cooper ME, Vieira AR. Defining Predictors of Cleft Lip and Palate Risk. *J Dent Res.* 2012;91(6):556-61.
168. Camporesi M, Baccetti T, Marinelli A, Defraia E, Franchi L. Maxillary dental anomalies in children with cleft lip and palate: A controlled study. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20:442-50.
169. Sá J, Araújo L, Guimarães L, Maranhão S, Lopes G, Medrado A. Dental anomalies inside the cleft region in individuals with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 ;21(1):48-52.
170. Bartzela TN, Carels CEL, Bronkhorst EM, Ronning E, Rizell S, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci* 2010; 118:47-52.
171. Lourenço Ribeiro L, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003; 40:172-5.
172. Ribeiro LL, das Neves LT, Costa B, et al. Dental development of

- permanent lateral incisor in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002; 39:193-6.
173. Steiner CC: Cephalometrics for you and me. *Am J Orthod.* 1953; 39:729-55.
174. Bassiouny DS, Afify AR, Baeshen HA, Birkhed D, Zawawi KH. Prevalence of maxillary lateral incisor agenesis and associated skeletal characteristics in an orthodontic patient population. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(6):456-9.
175. <https://webofknowledge.com/> Fecha de consulta: 10 de Abril, 2017.
176. Rullo R et al. Prevalence of dental anomalies in children with cleft lip and unilateral and bilateral cleft lip and palate *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(3):229-32.
177. Celikoglu M et al. Maxillary dental anomalies in patients with cleft lip and palate: a cone beam computed tomography study. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(2):183-6.
178. Trakinienė G et al. Prevalence of teeth number anomalies in orthodontic patients. *Stomatologija.* 2013;15(2):47-53.
179. Yassin SM. Prevalence and distribution of selected dental anomalies among saudi children in Abha, Saudi Arabia. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(5):485-90.
180. Gupta SK, Saxena P, Jain S, Jain D. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci.* 2011;53(2):231-8.
181. Afifi et al. The Prevalence of Dental Anomalies in the Western Region of Saudi Arabia. *ISRN Dent.* 2012; 20(12):837-70.
182. Al-Amiri A et al. The prevalence of dental anomalies in orthodontic patients at the State University of New York at Buffalo. *J Contemp Dent Pract.* 2013;14(3):518-23.

9. ANEXOS

Anexo 1: Póster: Depresión en el embarazo en el desarrollo de fisura labio palatina. (Presentado en el Congreso Nacional de la Sociedad Europea de Ortodoncia, 2012)



DEPRESSION IN PREGNANCY AND RISK OF CLEFT LIP AND PALATE: A POPULATION BASED CASE CONTROL STUDY

Molina-Solana R, Moreno-López V, Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Solano-Reina E
University of Seville. University Hospital Virgen Rocío.

INTRODUCTION

Cleft lip and palate (CLP) is a frequent congenital malformation of head and neck. The first trimester of pregnancy is the most sensitive period in the aetiology of this malformation. If a teratogen factor appears in this early stage, an alteration in the embryogenesis take place.

OBJECTIVES (AIMS)

The aim of this study was to investigate the possible association between depression in pregnancy and risk of CLP.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective case-control study was conducted on 123 cleft lip and palate children's mothers and 130 matched controls. In both groups we assessed the frequency of the depression factor in the mother and her age at pregnancy. Besides, in the CLP's group the incidence of different cleft patterns was analyzed. A descriptive analysis was conducted, and Chi-square test, odds ratio, Student t no matched test and Pearson correlation were used to test for differences between groups ($p < 0.05$).



Figure 1: CLP's group (left) and control's group (right).

RESULTS

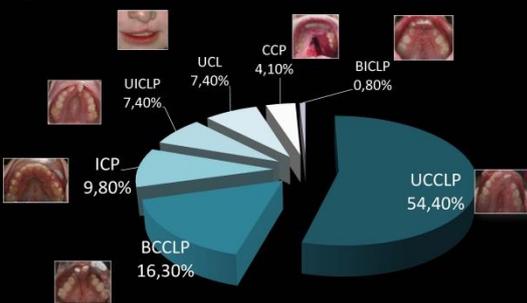
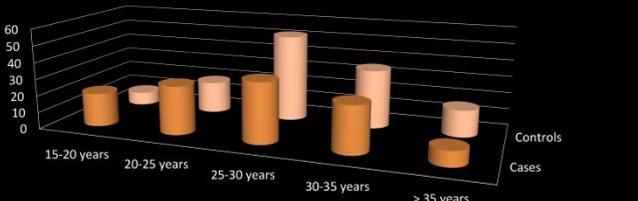


Figure 2: Subjects were grouped as follows: UCCLP, unilateral complete cleft lip and palate; BCCLP, bilateral complete cleft lip and palate; ICP, isolated cleft palate; UICLP, unilateral isolated cleft lip and palate; UCL, unilateral cleft lip; CCP, complete cleft palate; BICLP, bilateral isolated cleft lip and palate.



| | 15-20 years | 20-25 years | 25-30 years | 30-35 years | > 35 years | p |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| Cases | 20 | 29 | 36 | 28 | 9 | 0,013 |
| Controls | 8 | 19 | 52 | 35 | 16 | |

Figure 3: Age in cleft children's and control's mothers. Age in cleft children's mother was statistically significant younger ($p < 0.05$) than age in control mothers with chi square test.

| Group | Depression in pregnancy | Mother's age |
|-----------------|-------------------------|------------------|
| CLP's group | Mother's age | ,204* |
| | Mother's age range | ,208* ,971** |
| Control's group | Mother's age | ,199* |
| | Mother's age range | ,200 ,933* |

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Table 1: Pearson Correlation coefficient between depression and age mother

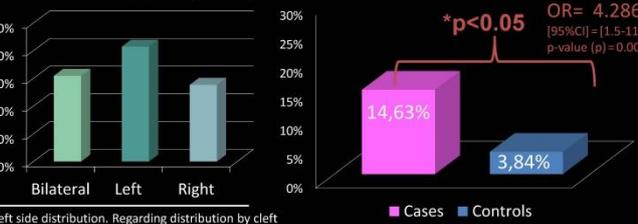


Figure 4: Frequency (%) of depression in pregnancy. Depressed pregnant women have a greater risk of having children with CLP ((Odds-Ratio (OR) = 4.286; 95% Confidence Interval [95%CI] = [1.5-11.9]; p-value (p) = 0.003).



Figure 5: Cleft side distribution. Regarding distribution by cleft side, the left side was more frequently affected (41.46%)

CONCLUSIONS

- 1 We conclude that depression in pregnancy is a risk factor in CLP. (OR OR) = 4.286; [95%CI] = [1.5-11.9]; p-value (p) = 0.003
- 2 An early age in pregnancy can affect the fact of suffering from depression so the risk of having CLP children is increased.

REFERENCES

- ✦ Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Gómez-Mendo I, Torres-Lagares D, González-Moles MA, Gutierrez-Pérez JL, Solano-Reina E. A descriptive epidemiologic study of cleft lip and palate in Spain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012 Jan 27.
- ✦ Rodríguez Dehli C, Mosquera Tenreiro C, García López E, Fernández Toral J, Rodríguez Fernández A, Riaño Galán I, et al (2010). The epidemiology of cleft lip and palate over the period 1990-2004 in Asturias. *An Pediatr (Barc)* 73: 132-137
- ✦ Wehby GL, Cassel CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis* 2010;16:3-10.
- ✦ Martelli D, Cruz K, Barros L, Silveira M, Swerts M, Martelli JH. Maternal and paternal age, birth order and interpregnancy interval evaluation for cleft lip-palate. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76(1):107-12.
- ✦ Carmichael S, Shaw G, Yang W, Abrams B, Lammer E. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology* 2007;18(3):356-61.

Anexo 2: Póster: Estudio epidemiológico de la presencia de factores maternos en una población de pacientes fisurados (Presentado en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ortodoncia)

FISURA LABIO PALATINA: ESTUDIO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO

Molina-Solana R, Yáñez-Vico R, Iglesias-Linares A, Gómez Mendo I, Solano- Reina E.
Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla

Introducción

Objetivos

Investigar la distribución de los diferentes patrones de fisuras labio-palatinas y tipo de maloclusión, influencia de la herencia familiar y factores maternos en el desarrollo de la fisura labio palatina.

Material y método

n= 123

→ Estudio de variables

- Tabaco
- Diabetes
- Depresión
- Infección
- Obesidad
- Ácido fólico
- Complemento vitamínico
- Alcohol
- Aspirina
- Clase III
- Herencia familiar

Resultados

■ Bilateral ■ Izquierdo ■ Derecho

| Género | Bilateral | Izquierdo | Derecho |
|--------|-----------|-----------|---------|
| Mujer | 12,19% | 17,88% | 8,94% |
| Hombre | 23,57% | 18,69% | 18,69% |

Prevalencia por género según el lado de la fisura

| Factor | FLP | FL | FP |
|------------------------|--------|-------|--------|
| Tabaco | 12,80% | 1,80% | 3,70% |
| Diabetes | 4,60% | 0,90% | 0,90% |
| Depresión | 12,80% | 0% | 1,80% |
| Infección | 2,90% | 0% | 0% |
| Obesidad | 16,70% | 0,90% | 3,70% |
| Ácido fólico | 32% | 3,90% | 9,70% |
| Complemento vitamínico | 17,20% | 1% | 3% |
| Alcohol | 1,90% | 0% | 0,90% |
| Aspirina | 3,70% | 0% | 0% |
| Clase III | 67,70% | 0% | 33,30% |
| Herencia familiar | 15,44% | 4,05% | 2,43% |

Análisis descriptivo de frecuencias de factores que afectan al desarrollo de fisura labio palatina por tipos de fisura.
*Test de chi cuadrado estadísticamente significativo (p<0.05)

Conclusiones

- 1 La fisura labio palatina completa unilateral izquierda en hombres es el patrón más frecuente de aparición en el Sur de España.
- 2 El tipo de fisura influencia significativamente la presencia de maloclusión de clase III.
- 3 La alta incidencia de historia familiar de fisura positiva por parte del padre nos hace recomendar futuras investigaciones genéticas en esta área.

Bibliografía

- Wehby CL, Cassel CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. Oral Dis 2010;16(1):3-10.
 - Mossery PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, editor. Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment. New York: Oxford University Press; 2002:127-68.
 - Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70(4): 194-200.
 - Rodríguez Deñi C, Mosquera Tenreiro C, García López E, Fernández Toral J, Rodríguez Fernández A, Riaño Galán I et al. Epidemiología de las fisuras labiales y palatinas durante los años 1990-2004 en Asturias. An Pediatr (Barc) 2010;73(3):132-7.
 - Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Grupo Peninsular del ECEMC. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. Med Clin (Barc) 2005;124(3): 86-92.
 - Sacsaispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. Rev Estomatol Herediana 2004;14(1-2):54-8.

134

Anexo 3: Efectos de los factores medioambientales en el desarrollo de la fisura labio palatina , 2013 (Publicado en Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2013; 42: 177–184)

Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2013; 42: 177–184
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.10.008>, available online at <http://www.sciencedirect.com>

International Journal of
**Oral &
 Maxillofacial
 Surgery**

Meta-Analysis Cleft Lip and Palate

Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate

R. Molina-Solana¹,
 R.-M. Yáñez-Vico²,
 A. Iglesias-Linares³,
 A. Mendoza-Mendoza³,
 E. Solano-Reina³

¹School of Dentistry, University of Seville, Spain; ²Cleft Lip and Palate Unit, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain; ³Department of Stomatology, University of Seville, Spain

R. Molina-Solana, R.-M. Yáñez-Vico, A. Iglesias-Linares, A. Mendoza-Mendoza, E. Solano-Reina: Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 42: 177–184. © 2013 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Abstract. The aim of this study was to investigate the effect of environmental factors, such as tobacco, alcohol and folic acid intake, obesity, stressful events, low blood levels of zinc and fever during pregnancy, on the incidence of cleft lip and/or palate (CL ± P). An electronic search was performed in the Cochrane Reviews, the ISI Web of Knowledge, PubMed and Scopus, along with a manual search to identify other relevant case-control and cohort studies. Quality assessments and an evaluation of publication bias were undertaken. Statistical heterogeneity was examined, and odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) estimated using the random effects model. Of 372 articles initially retrieved, 28 studies were selected as eligible for meta-analysis. No evidence of publication bias was found using funnel plot analysis and the Egger linear regression method. Many studies were classified as low quality due to inadequate case-control data. On the basis of this research, maternal factors most associated with CL ± P were: tobacco (OR 1.48), alcohol (OR 1.28), folic acid intake (OR 0.77), obesity (OR 1.26), stressful events (OR 1.41), low blood zinc levels (OR 1.82), and fever during pregnancy (OR 1.30). Folic acid intake by the mother reduced the risk of CL ± P in offspring (OR 0.77).

Key words: cleft lip; cleft palate; aetiology; environmental factors; meta-analysis.

Accepted for publication 5 October 2012
 Available online 8 December 2012

Cleft lip and/or palate (CL ± P) is a frequent congenital malformation of the head and neck. It results from non-closure of specific facial structures implicated in lip and palate formation during weeks 5–9 of pregnancy. Affected infants require multidisciplinary surgical and non-surgical care, including that of psychologists, speech therapists, oral and maxillofacial surgeons, paediatric dentists, ear, nose and throat specialists and orthodontists, from birth until adulthood. Dental anomalies are frequently found in CL ± P subjects.

Abnormal dental conditions include tooth agenesis, supernumerary teeth, microdontia, fused teeth, ectopic eruptions and taurodontism.¹ In orthodontic terms, patients with oral clefts present problems of growth, with the maxilla being recessive relative to the jaw. Such patients require orthodontic treatment, and possibly orthognathic surgery, when growth stops.

The aetiology of oral clefts is not fully understood, but the best evidence today suggests a multifactorial origin for this

type of birth defect, with both genetic and environmental causal factors. The first term in pregnancy is the most sensitive period in the aetiology of this malformation. At this early stage, interaction with teratogens can lead to alterations in embryogenesis. The worldwide prevalence of the anomaly at birth is high, and depends on ethnic factors and geographic origin.² Previous studies have identified a number of factors associated with orofacial clefts, including alcohol,^{3–7} tobacco,^{3,5,8–11} stress,^{12,13} obesity,^{14,15}

low zinc concentrations,^{16,19} folic acid intake^{3,7,20,24} and fever during pregnancy.^{25,26} Owing to the high incidence of this disfiguring craniofacial anomaly, even the slightest reduction in environmental risk factors can lead to significant benefits to public health. The aim of this meta-analysis was to critically evaluate the various environmental factors that the literature suggests are associated with $CL \pm P$.

Material and methods

The first phase of the meta-analysis was to develop a specific protocol.^{27,28} The MOOSE guidelines for reporting meta-analyses formed the basis of data presentation.²⁹ To minimize bias in locating studies, a detailed search of appropriate electronic database citations of potentially relevant trials published in journals, dissertations, and conference proceedings was carried out. The authors also searched databases in the research register to identify unpublished or ongoing studies that might also be of relevance. The search ended in January 2011 and included computerized bibliographic searches of the Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE (1966 to January 2011), PubMed (1966 to January 2011), EMBASE (1974 to January), and ISI proceedings (from inception to January 2011). Search terms were: "cleft lip" [mh] OR "cleft palate" [mh] AND ("aetiology" OR "causality" OR "risk factor" OR "tobacco" OR "alcohol" OR "obesity" OR "maternal age" OR "zinc" OR "folic acid" OR "stress" OR "illness"). A manual search was also carried out to identify other relevant studies. No restrictions were placed on the year, publication status or language of the retrieved trials. In order to be included in the study, every article had to fulfil the selection criteria, which are detailed in Table 1. Articles were not selected if they failed to meet the inclusion criteria, did not relate to this topic, or were related but had a different aim. Other criteria for exclusion were: small sample size; case reports or reports of cases; case series; authors' replies; studies of genetic aetiology; studies that used animals; insufficient or unclear data.

The trials were independently selected by two reviewers. Data abstraction was independently evaluated by the same two reviewers, and the data extracted using specially designed forms with predetermined details of study design, population characteristics, exposure details and the quantification of effects. Any differences

Table 1. Inclusion criteria for studies to be included in the meta-analysis.

| | |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Types of studies | Case-control, cohort or cross-sectional studies |
| Population | Pregnant women who gave birth |
| Intervention | Pregnant women exposed to tobacco, alcohol, fever, folic acid and zinc intake, stress, obesity |
| Outcomes | Offspring with cleft lip and palate (event) |

were resolved by consensus. These processes were not performed blinded, since the scientific evidence does not strongly recommend masked assessment.³⁰ Interviewer agreement during the screening process was assessed by means of a kappa score, calculated using SPSS software (version 17.0.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Since it is not considered appropriate to make quality assessments of observational studies using a checklist and scales of the kind used in randomized clinical trials,^{31,32} the authors evaluated the quality of the studies in this meta-analysis with a modified version³³ of the method reported by Antczak et al.³⁴ and Jadad et al.³⁵ The following characteristics were considered: sample size; previous estimate of sample size; validity of measurement methods; appropriate statistics; method error analysis; blinding of measurements; and loss of subjects during the study. Quality was classified as low, medium or high.

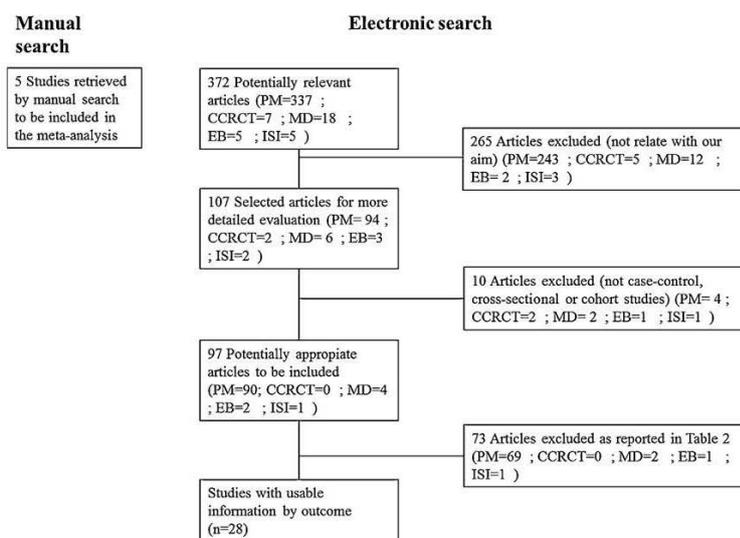
Meta-analysis statistics were calculated using Epidat 3.1 (Consellería de Sanidade, OPS-OMS). The authors computed and used the random-effects method, based on the assumption that variability in the retrieved studies could influence the

effects being investigated, as described by Borenstein et al.³⁶ To quantify heterogeneity and inconsistency, Dersimonian and Laird's Q statistic³⁷ and I^2 test, respectively, were performed to evaluate variance between the studies. Finally, Begg's funnel plot was produced and the Eggers test performed to exclude publication bias. A p -value of <0.05 was considered significant.

Results

After applying the selection criteria, 28 of the 372 articles retrieved initially were eligible for meta-analysis. A flow chart of studies during the selection process is shown in Fig. 1. Table 2 shows excluded studies and criteria for exclusion. Interviewer agreement during the screening process yielded a kappa score of 0.98, indicating high inter-reviewer agreement.

Details of the 28 included studies and the results of the quality assessment are shown in Table 3. Descriptive data of the 28 studies in the meta-analysis are shown in Table 4. The Dersimonian and Laird test and the I^2 test showed no heterogeneity between tobacco (Q -value = 3.8405, $df = 5$ ($p = 0.5726$),



PM=PubMed; CCRCT=Cochrane Central Register of Controlled Trials; MD=MedLine; EB=Embase; ISI= ISI Proceedings.

Fig. 1. Flow diagram of studies retrieved during the selection process.

Table 2. Excluded studies and exclusion criteria.

| Exclusion criteria | Excluded studies, n (%) |
|----------------------------------------------|-------------------------|
| Interaction between genetic and risk factors | 3 (4.35%) |
| Review | 7 (10.4%) |
| Public awareness article | 5 (7.25%) |
| Factor not evaluated during pregnancy | 6 (8.69%) |
| Abstract not clear | 10 (14.49%) |
| Animal research | 2 (2.90%) |
| Absence of OR or CI | 9 (13.04%) |
| Focused on genetic rather than risk factors | 9 (13.04%) |
| Case or control group not valid | 9 (13.04%) |
| Not specific for cleft lip and palate | 16 (23.19%) |
| Out of date | 2 (2.90%) |

$I^2 = 0\%$), fever (Q -value = 2.1015, $df = 1$ ($p = 0.1472$), $I^2 = 0\%$), stress (Q -value = 0.3146, $df = 1$ ($p = 0.5748$), $I^2 = 0\%$) or obesity (Q -value = 0.5276, $df = 1$ ($p = 0.4676$), $I^2 = 0\%$) studies. Data for alcohol (Q -value = 18.7824, $df = 4$ ($p = 0.0009$), $I^2 = 68.05\%$), folic acid (Q -value = 21.4628, $df = 6$ ($p = 0.0015$), $I^2 = 62.73\%$) and zinc (Q -value = 13.2760, $df = 3$ ($p = 0.0041$), $I^2 = 62.34\%$) studies showed there was high heterogeneity (Fig. 2). Although the authors chose the random-effects model after taking this into account beforehand, considerable caution is suggested when interpreting the latter results.

An assessment of the relationship between maternal smoking, alcohol, fever, stress, obesity, folic acid or zinc and CL \pm P is shown in Fig. 2. A forest plot is also shown for each category, as well as basic statistical data, odds ratios (ORs),

and 95% confidence intervals (CIs). In decreasing order of positive association, the combined OR estimate for each risk factor was 1.48 (95% CI = 1.36–1.61) for tobacco; 1.41 (95% CI = 1.20–1.65) for stress; 1.30 (95% CI = 0.78–2.15) for fever; 1.28 (95% CI = 0.98–1.66) for alcohol; and 1.26 (95% CI = 1.07–1.42) for obesity. The evidence for a positive relationship between a low zinc level in the mother and a child with CL \pm P is represented by the combined OR of 1.82 (95% CI 0.88–3.79), although the study by Munger et al.¹⁸ found a negative relationship (OR < 1). The effect of folic acid intake resulted in a combined OR of 0.77 (95% CI = 0.61–0.97), meaning that there was an association between absence of folic acid intake and CL \pm P.

From visual inspection of the funnel plot assessment (Fig. 3) or the Egger linear regression method, there was no evidence

of publication bias for tobacco ($t = 0.27$; $df = 5$; $p = 0.79$) and fever ($t = 0.00$; $df = 1$; $p = 1.00$). There was some indication of bias towards small studies in the funnel plot for alcohol, zinc and folic acid, and no evidence of publication bias according to the Egger linear regression method for alcohol ($t = 1.1833$; $df = 3$; $p = 0.3219$), zinc ($t = 3.7684$; $df = 2$; $p = 0.0638$) or folic acid ($t = -2.2797$; $df = 5$; $p = 0.0716$). Owing to the low number of studies included, a funnel plot analysis could not be performed for obesity and stress. Using the Egger linear regression method, no publication bias was found for obesity ($t = 0.00$; $df = 1$; $p = 1.00$) or stress ($t = 0.00$; $df = 1$; $p = 1.00$).

Discussion

In this meta-analysis, the authors investigated observational studies in order to examine the association between various risk factors proposed in the literature and the incidence of CL \pm P. To the authors' knowledge there are no previously registered meta-analyses for different aetiological factors associated with oral cleft in the literature. The aim of this study was to summarize recent data about the principal environmental risk factors, and the criteria for inclusion focused strictly on the environmental factors involved. The authors also conducted an exhaustive search over the last 10 years in order to summarize

Table 3. Quality assessment.

| Article | Sample size | Previous estimate of sample size | Validity of measurement method | Appropriate statistics | Method error analysis | Blinding of measurements | Loss of subjects to the study | Quality |
|-----------------------------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|---------|
| Goncalves et al. ⁵ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | High |
| Li et al. ¹⁰ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Lie et al. ¹¹ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Honein et al. ⁹ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Chung et al. ⁸ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Bille et al. ³ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Grewal et al. ⁶ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| DeRoo et al. ⁴ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Romitti et al. ⁷ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Botto et al. ²⁵ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Shahrukh et al. ²⁶ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Carmichael et al. ¹² | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Carmichael et al. ¹³ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Cedergren et al. ¹⁴ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Stott-Miller et al. ¹⁵ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | High |
| Wilcox et al. ²³ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Chávez et al. ²¹ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Bufalino et al. ²⁰ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Van Rooij et al. ²⁴ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Shaw et al. ²² | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |
| Hozyas et al. ¹⁶ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Krapels et al. ¹⁷ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Tamura et al. ¹⁹ | Inadequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Low |
| Munger et al. ¹⁸ | Adequate | No | Adequate | Yes | Yes | No | Not specified | Medium |

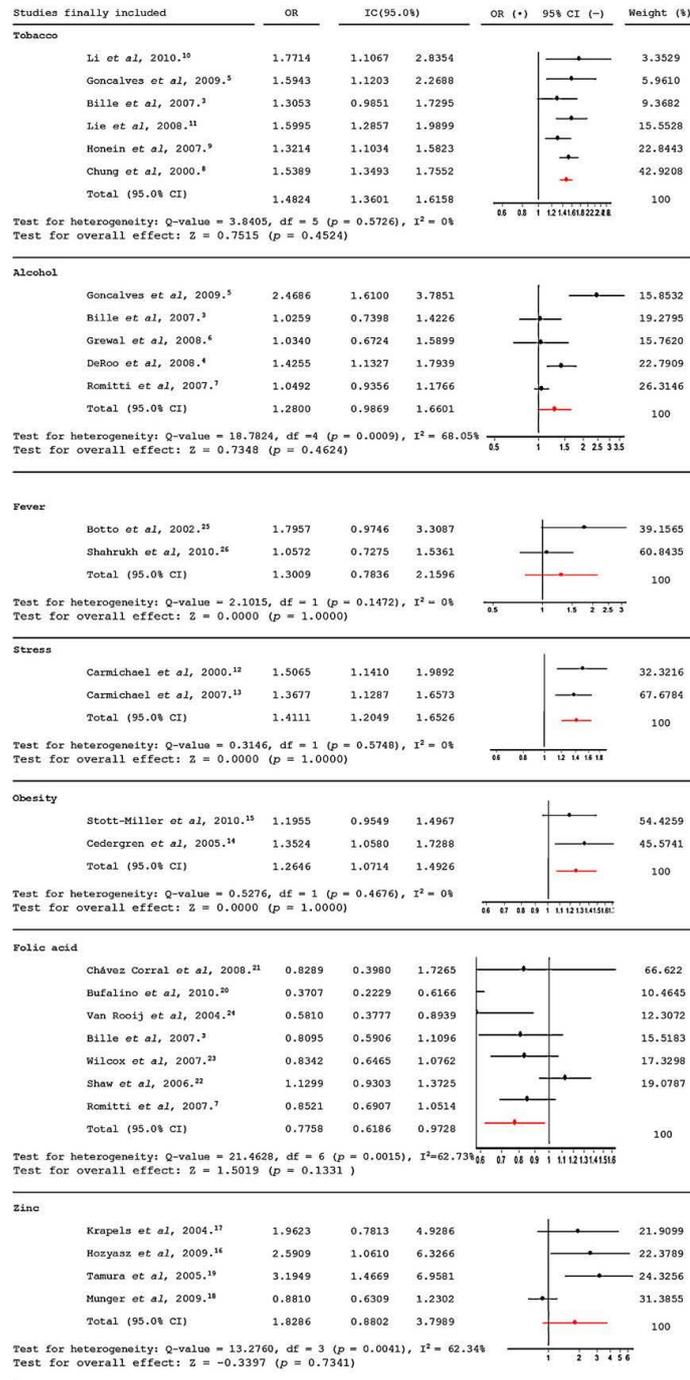


Fig. 2. ORs and 95% CIs of cleft lip, with or without cleft palate, in the offspring of mothers who were positive for tobacco or alcohol or fever or stress or obesity or folic acid or zinc factors during pregnancy, compared to the offspring of mothers who were not. Statistical data and forest plot are shown. The vertical axis of the forest plot passes through 1 on the horizontal axis and shows the point where there is no difference between positive and negative odds ratios of tobacco or alcohol or fever or stress or obesity or folic acid or zinc during pregnancy.

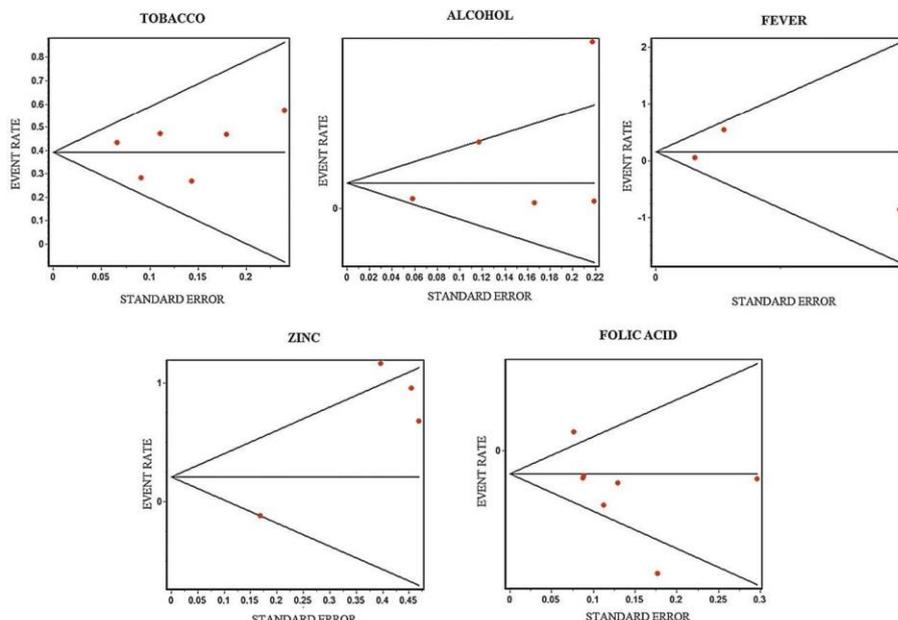


Fig. 3. Funnel plot analysis for tobacco, alcohol, fever, zinc and folic acid.

recent research. The more knowledge there is about environmental risk factors, the greater the chance of eliminating them and reducing the incidence of oral cleft. An exhaustive literature search would also determine which particular factors, such as obesity, stress or fever, require more research in the future. Since there are few previous, and not well documented, studies on these topics, there remains a great deal to be discovered.

Maternal smoking has been analyzed in various populations. According to the present results, based on 6 selected studies (5 case-control^{5,8,11}) and 1 cohort study³ that analyzed cigarette smoking and CL ± P offspring, there is a significant association between the two factors.

These findings are consistent with those in a good recent meta-analysis of smoking and orofacial clefts, published by Little et al.³⁸ which included 24 studies published between 1974 and 2001. Both meta-analyses confined their literature search to case-control and cohort studies which included data on smoking by women during pregnancy, although the publications and findings in Little's meta-analysis³⁸ are quite different from the present ones. With respect to the inclusion criteria, there were

some significant differences between the two. Firstly, the databases and search periods used in the two meta-analyses were different: Little et al.³⁸ used a Medline search covering 1966–2002 and Embase, between 1980 and 2002, while the present study focused strictly on new publications between 2000 and 2011. The main search terms were also different. Little et al.³⁸ also searched congenital anomalies and general malformations, while the present study was restricted to oral clefts and maternal smoking. The present inclusion criterion where the two meta-analyses coincided was that of limiting the literature search to case-control and cohort studies that included data on women who smoked during pregnancy.

Lorente et al.'s study³⁹ was excluded from our meta-analysis because of the lack of care in case and control selection and the inability to separate cases into more homogeneous subgroups. Case subjects were drawn from 4 different countries (France, UK, Italy and the Netherlands). There is substantial geographical variation in the prevalence and aetiology of oral clefts² and the authors think that the cases selected and maternal factors ought to be analyzed in separate groups corresponding

to France, Italy, the UK and the Netherlands. Furthermore, the controls were drawn from just two regions: UK and the Netherlands, rather than from the same 4 regions as those of the corresponding case subjects. This study showed no systematic inclusion criteria for case-control subjects.

A significant association was also found for alcohol, based on 5 selected studies analyzing maternal alcohol consumption and the risk of CL ± P. The meta-analysis of alcohol consumption included 4 case and control studies^{4,7} and 1 cohort study.³ Variability in the results could be explained by differences in the amounts, patterns and types of alcohol consumed. Romitti et al.⁷ used four categories to define the amount of alcohol consumed per week, while Goncalves et al.³ considered it in terms of alcohol per day. Grewal et al.⁶ and Deroo et al.⁴ coincide in their measurement rates and both define binge drinking as the consumption of five or more drinks per drinking occasion. Bille et al.³ do not specify any amount for alcohol consumption.

Based on 7 selected studies about folic acid intake, evidence was found that a folic acid supplement reduces the risk of

Table 4. Descriptive data of the 28 selected studies included in the meta-analysis.

| Selected references | Setting | Risk factor | Dose/intervention | Sample |
|------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Chung et al. ⁸ | USA | Tobacco | 1–10 cigarettes/d 11–20 cigarettes/d +21 cigarettes/d | 2207 cases/4414 controls |
| Honein et al. ⁹ | USA | Tobacco | 1–14 cigarettes/d 15–24 cigarettes/d 25 cigarettes/d | 933 cases/3390 controls |
| Bille et al. ³ | Denmark | Tobacco | 1–9 cigarettes/d 10–19 cigarettes/d +20 cigarettes/d | 134 cases/880 controls |
| Lie et al. ¹¹ | Norway | Tobacco | 1–5 cigarettes/d 6–10 cigarettes/d +11 cigarettes/d | 573 cases/763 controls |
| Goncalves et al. ⁵ | Brazil | Tobacco | First trimester | 274 cases/548 controls |
| Li et al. ¹⁰ | China | Tobacco | 1–6 times/week +6 times/week | 88 cases/651 controls |
| Romitti et al. ⁷ | USA | Alcohol | 1–4 drinks/month 5–15 drinks/month 16–30 drinks/month +30 drinks/month | 744 cases/4094 controls |
| Bille et al. ³ | Denmark | Alcohol | 1–2 drinks/week +3 drinks/week | 134 cases/880 controls |
| DeRoo et al. ⁴ | Norway | Alcohol | 1–4 drinks/1–2 days 1–4 drinks/3 days +5 drinks/1–2 days +5 drinks/3 days | 573 cases/763 controls |
| Grewal et al. ⁶ | USA | Alcohol | <1 drinkings days/week >1 drinkings days/week >5 drinkings days/week | 497 cases/572 controls |
| Goncalves et al. ⁵ | Brazil | Alcohol | >96 g/día | 252 cases/520 controls |
| Wilcox et al. ²³ | Norway | Folic acid | 1–399 µg/day >400 µg/day <200 pg/ml >200 pg/ml | 377 cases/763 controls |
| Chávez Corral et al. ²¹ | Mexico | Folic acid | Yes/no | 36 cases/141 controls |
| Bufalino et al. ²⁰ | Brazil | Folic acid | 152 µg/day 178 µg/day 196 µg/day 213 µg/day 242 µg/day | 106 cases/184 controls |
| Van Rooij et al. ²⁴ | Holland | Folic acid | <2 mg/day >2 mg/day | 174 cases/203 controls |
| Bille et al. ³ | Denmark | Folic acid | <3.29 µg/day 3.29–4.83 µg/day 4.84–7.04 µg/day >7.04 µg/day | 134 cases/880 controls |
| Shaw et al. ²² | USA | Folic acid | Yes/no >30 kg/m ² 25–29.9 kg/m ² >29 kg/m ² 26.1–29 kg/m ² 19.8–26 kg/m ² <19.8 kg/m ² | 704 cases/2594 controls |
| Romitti et al. ⁷ | USA | Folic acid | Yes/no | 744 cases/4094 controls |
| Stott-Miller et al. ¹⁵ | USA | Obesity | >30 kg/m ² 25–29.9 kg/m ² >29 kg/m ² 26.1–29 kg/m ² 19.8–26 kg/m ² <19.8 kg/m ² | 1050 cases/17,575 controls |
| Cedergren et al. ¹⁴ | Sweden | Obesity | >29 kg/m ² 26.1–29 kg/m ² 19.8–26 kg/m ² <19.8 kg/m ² | 644 cases/988,171 controls |
| Carmichael et al. ¹² | USA | Stress | Yes/no | 338 cases/710 controls |
| Carmichael et al. ¹³ | USA | Stress | Yes/no | 1174 cases/688 controls |
| Botto et al. ²⁵ | USA | Fever | Yes/no | 114 cases/1540 controls |
| Shahruk et al. ²⁶ | USA | Fever | Yes/no | 1025 cases/5821 controls |
| Hozyasz et al. ¹⁶ | Poland | Zinc | <47.1 µmol/l | 116 cases/64 controls |
| Krapels et al. ¹⁷ | Netherlands | Zinc | <189 µmol/l | 66 cases/81 controls |
| Tamura et al. ¹⁹ | Philippines | Zinc | <8.9 µmol/l 9.0–9.8 µmol/l 9.9–10.9 µmol/l >11.0 µmol/l | 57 cases/283 controls |
| Munger et al. ¹⁸ | USA | Zinc | <9.2 µmol/l 9.3–10.4 µmol/l 1.04–11.6 µmol/l >11.7 µmol/l | 305 cases/447 controls |

CL ± P. Six case and control studies^{7,20–24} and one cohort study³ were included.

The studies in our meta-analysis^{3,7,20–24} used a different method for obtaining information about maternal folic acid levels; the mother filled out a validated food frequency questionnaire about dietary habits at 14 months after giving birth. The assumption was that information about dietary habits collected at that time would match the dietary habits of 24 months previously, corresponding to the periconceptional period of the pregnancy in question. Future research ought to ask about folic acid intake during the first term of pregnancy, without assuming that it is the same 24 months later.

Folic acid was suggested as a beneficial factor in the prevention of CL ± P in offspring according to studies carried out by Van Rooij et al.²⁴ (OR 0.58; 95% CI 0.37–0.89), Bufalino et al.²⁰ (OR 0.37; 95% CI 0.22–0.61) and Romitti et al.⁷ (OR 0.85; 95% CI 0.69–1.05).

Wilcox et al.²³ conducted a case-control study in which they found evidence that a daily folic acid supplement of 400 µg or more per day reduced the risk of CL ± P (OR 0.83; 95% CI 0.64–1.07). In addition, they used a questionnaire and contacted women who reported having taken folic acid, asking them to return an empty pill bottle or label to the study office so that staff could confirm contents and dosage.

Shaw et al.²² conducted a case-control study in the USA. The findings did not reveal a reduced risk of oral cleft associated with maternal intake of vitamin supplements containing folic acid. The absence of a protective effect (OR 1.12; 95% CI 0.93–1.37) is inconsistent with many previous observations.^{3,20,21,23,24} It was speculated that the protection afforded by folic acid as a supplement no longer operated because of the higher levels of folic acid in the diet, the result of the food supply in the USA being fortified during the period of the study.

Based on 2 case and control studies,^{14,15} a significant association was found between maternal obesity and CL ± P offspring. One problem concerning studies in this field was the definition of obesity. Different studies used different thresholds for their definitions of obesity, which made it difficult to compare risk estimates exactly. Stott-Miller et al.¹⁵ based their data on the classification proposed by the World Health Organization, defined as body mass index (BMI) > 30; on the other hand, Cedergren and Källén¹⁴ based theirs on the 10 M categorization of BMI, and considered women with a BMI > 29 as

obese. Future research should unify the definitional criteria to avoid misclassification and bias.

On the basis of 2 case-control studies,^{12,13} there was a significant association between certain stressful life events in the periconceptional period and oral clefts. Carmichael and Shaw¹² conducted a case-control study to explore this association. Telephone interviews were carried out and women reported whether anyone close to them had died, or whether they, or anyone close to them, had experienced job loss, separation or divorce. The experience of at least one stressful event during the periconceptional period was associated with prevalence of oral cleft (OR 1.50; 95% CI 1.14–1.98). Seven years later, they conducted another case-control study¹³ which incorporated more recent population data, the findings of which were consistent with the previous research¹²: more stressful life events increased the risk of orofacial cleft (OR 1.36; 95% CI 1.12–1.65).

The meta-analysis, based on 2 case-control studies,^{25,26} found a significant association between maternal fever during pregnancy and an increased risk of having a child with oral cleft. Botto et al.²⁵ determined that febrile illness in the mother was associated with a general increase in the risk of having CL + P offspring (OR 1.79; 95% CI 0.97–3.30). This study did not determine the nature of the exposure (whether fever or infection). Shahrugh Hashmi et al.²⁶ conducted a case-control study to evaluate this association, and mothers who reported that they had suffered illness during pregnancy showed a higher risk (OR 1.05; 95% CI 0.72–1.53). These findings suggested that proper control of the fever may reduce its negative effects on the incidence of oral cleft. This study, unlike the previous research, used stratification to classify the origins of the fever.²⁵ They also observed an increased risk among women who did not report that they had used antipyretic medication in response to the fever.

Four case-control studies^{16–19} were included in a meta-analysis about low zinc levels as a risk factor for oral cleft. Hozyasz et al.¹⁶ designed a case-control study to measure the whole blood zinc concentrations of mothers with CL ± P children and mothers in a control group. The results enabled an estimate to be made of CL ± P associated with low levels of zinc in maternal blood (Zn < P10, where P10 is the tenth percentile of micronutrient concentrations in control mothers) (OR 2.59; 95% CI 1.06–6.32). Krapels et al.¹⁷ conducted a case-control study that showed findings consistent with

earlier studies.¹⁶ Samples of venous blood were obtained to determine zinc levels in mothers. The blood parameters were based on control values of <P10 for zinc concentrations. They concluded that a low red blood cell zinc concentration (<P10) increased the risk of CL ± P (OR 1.96; 95% CI 0.78–4.92). Tamura et al.¹⁹ conducted a case-control study in the Philippines to determine maternal zinc concentrations and the incidence of oral clefts. Findings showed that lower plasma zinc concentrations were associated with a higher risk of oral clefts in women (OR: 3.19; 95% CI 1.46–6.95). The same study was conducted in Utah 4 years later. Tamura et al. had previously reported that poor maternal zinc status was a risk factor for oral cleft in the Philippines, where prevalence is high and maternal Zn is low.¹⁹ In Utah,¹⁸ the same association was not found (OR 0.88; 95% CI 0.63–1.23), suggesting that a poor maternal zinc status may be a risk factor only when the zinc status is highly compromised.

In conclusion, on the basis of the results of this meta-analysis, the authors were able to corroborate the previously suggested association between tobacco (OR 1.48; 95% CI = 1.36–1.61), stress (OR 1.41; 95% CI = 1.20–1.65), alcohol (OR 1.28; 95% CI = 0.98–1.66), fever (OR 1.30; 95% CI = 0.78–2.15), obesity (OR 1.26; 95% CI = 1.07–1.42), or low levels of zinc (OR 1.82; 95% CI 0.88–3.79). Some findings could be attributed to chance, especially given the low number of subjects in some exposure groups^{10,17,19,21} and the wide confidence intervals of the associated risk estimates. The effect of folic acid intake was to reduce the risk of an oral cleft (OR 0.77; 95% CI = 0.61–0.97).

Methodological differences between the studies, primarily in the categorization of exposure,^{14,15,20–22} further influence data via methodological bias. More precise exposure measurements in future studies are needed to help avoid error when comparing studies from different populations.

Funding

The authors gratefully acknowledge funding from the Research Institute of the University of Seville (Spain) to the Department of Stomatology (CTS-353).

Conflict of interest

None declared.

Ethical approval

Not required.

References

- Aizenbud D, Coval M, Hazan-Molinag H, Harari D. Isolated soft tissue cleft lip: epidemiology and associated dental anomalies. *Oral Dis* 2011;**17**:221–31.
- Rodríguez Dehli C, Mosquera Tenreiro C, García López E, Fernández Toral J, Rodríguez Fernández A, Riaño Galán I, et al. The epidemiology of cleft lip and palate over the period 1990–2004 in Asturias. *An Pediatr (Barc)* 2010;**73**:132–7.
- Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors—a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007;**22**:173–81.
- Deroo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008;**168**:638–46.
- Goncalves Leite I, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res* 2009;**23**:31–7.
- Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res Part A* 2008;**82**:519–26.
- Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *Am J Epidemiol* 2007;**134**:298–303.
- Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000;**105**:485–91.
- Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2007;**18**:226–33. [Centre for Reviews and Dissemination; University of York].
- Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Epidemiology* 2010;**21**:240–2.
- Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F, et al. Maternal smoking and oral clefts: the role of detoxification pathway genes. *Epidemiology* 2008;**19**:606–15.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology* 2000;**11**:30–5.
- Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Abrams B, Lammer EJ. Maternal stressful life events and risks of birth defects. *Epidemiology* 2007;**18**:356–61.
- Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Cran J* 2005;**42**:367–71.
- Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;**24**:502–12.
- Hozyasz KK, Kaczmarczyk M, Dudzik J, Bulska E, Dudkiewicz Z, Szymanski M. Relation between the concentration of zinc in maternal whole blood and the risk of an infant being born with an orofacial cleft. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;**47**:466–9.
- Krapels IP, Rooij IA, Wevers RA, Zielhuis GA, Spauwen PH, Brussel W, et al. Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study. *BJOG—Int J Obstet Gy* 2004;**111**:661–8.
- Munger RG, Tamura T, Johnston KE, Feldkamp ML, Pfister R, Carey JC. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of oral clefts in their children in Utah. *Birth Defects Res Part A* 2009;**85**:151–5.
- Tamura T, Munger RG, Corcoran C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of mothers and the risk of nonsyndromic oral clefts in their children: a case-control study in the Philippines. *Birth Defects Res Part A* 2005;**73**:612–6.
- Bufalino A, Ribeiro Paranaíba LM, Nascimento De Aquino S, Martelli-Júnior H, Oliveira Swerts MS, Coletta RD. Maternal polymorphisms in folic acid metabolic genes are associated with nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res Part A* 2010;**88**:980–6.
- Chávez-Corral D, Velazco-Campos M, Sanin L, Levario-Carrillo M, Aguirre-Rodríguez A, Martínez L. Relation between levels of folic acid, vitamin B12 and maternal homocysteine with neural tube defects and cleft lip. *Int J Morphol* 2008;**26**:905–14.
- Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006;**17**:285–91.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Aabyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *Br Med J* 2007;**334**:464–70.
- Van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004;**39**:689–94.
- Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, Lynberg MC, Liu Y. Maternal fever, multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? *Epidemiology* 2002;**13**:485–8.
- Hashmi S, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT. Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Res Part A* 2010;**88**:186–94.
- Higgins IPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2008. Version 5.0.0. 2008 Available at: www.cochrane-handbook.org.
- Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J, editors. *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report number 4. 2nd ed. York, United Kingdom: NHS; 2001.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;**283**:2008–12.
- Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomized trials: implication for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* 1999;**3**:1–98.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;**134**:663–94.
- Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gøtzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ* 2005;**330**:1049–55.
- Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: systematic review. *J Dent* 2010;**38**:603–11.
- Antczak AA, Tang J, Chalmers TC. Quality assessment of randomized control trials in dental research. 1. Methods. *J Periodontol Res* 1986;**1**:305–14.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;**17**:1–12.
- Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. *Meta-analysis: fixed effect vs. random effects*. 2011 Available at: www.meta-analysis.com. [accessed February 2, 2011].
- Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;**7**:177–88.
- Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004;**82**:213–8.
- Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health* 2000;**90**:415–9.

Address:
 Rosa-María Yáñez-Vico
 School of Dentistry
 University of Seville
 C/ Avicena s/n 41009
 Seville
 Spain
 Tel: +34 639 563 909
 E-mail: rosayanezvico@gmail.com

Anexo 4: Anomalías de número en pacientes con fisura labio-palatina (Póster presentado en el 60 Congreso anual de la Sociedad Española de Ortodoncia, 2014)



60 Congreso
Sociedad Española
de Ortodoncia

ANOMALIAS DE NÚMERO EN PACIENTES CON FISURA LABIO-PALATINA

Molina-Solana R, Yáñez-Vico RM, Torres-Lagares D, Solano-Reina E
Universidad de Sevilla. Hospital Universitario Virgen del Rocío



Introducción

Existe una mayor prevalencia de alteraciones de número (agenesias y supernumerarios), así como clase III esquelética en sujetos con fisura labio palatina (FLP).

Objetivos

Determinar la posible asociación entre FLP y la presencia de alteraciones de número, así como tipo de diente afecto. Del mismo modo, es también objeto de análisis la relación existente entre la clase esquelética y dichas anomalías de número.

Material y método



N= 39

Grupo fisurados: 39 fisurados tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)



N= 39

Grupo control: 39 pacientes tratados en el Máster de Ortodoncia Universidad Sevilla

Resultados

Prevalencia de anomalías de número. Test de chi cuadrado estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

| Grupo | Anomalia | No anomalia |
|-----------|----------|-------------|
| Fisurados | 36% | 13,20% |
| Controles | 11,00% | 40,80% |

Prevalencia supernumerarios de la muestra y distribución según diente afectado. Test de chi cuadrado estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

| Grupo | Supernumerarios | No supernumerarios |
|-----------|-----------------|--------------------|
| Fisurados | 12,80% | 37,20% |
| Controles | 1,30% | 48,70% |

Distribución por clase esquelética de la muestra. Test de chi cuadrado estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

| Clase | Fisurados | Controles |
|-----------|-----------|-----------|
| Clase I | 17,90% | 25,60% |
| Clase II | 1,30% | 9,00% |
| Clase III | 30,80% | 15% |

Prevalencias agenesias de la muestra y distribución según diente afectado. Test de chi cuadrado estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

| Grupo | Agnesias | No agnesias |
|-----------|----------|-------------|
| Fisurados | 39,70% | 2,90% |
| Controles | 10,00% | 47,10% |

Conclusiones

- 1 La presencia de FLP influye significativamente la presencia de anomalías de número
- 2 Maloclusión clase III esquelética se encuentra estadísticamente relacionada con las anomalías de numero en pacientes fisurados
- 3 En pacientes con FLP, el incisivo lateral superior es el más frecuentemente afectado en la aparición de anomalías de número

Bibliografía

Yáñez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Gómez-Mendo I, Torres-Lagares D, González-Moles MA, Gutierrez-Pérez JL, Solano-Reina E. A descriptive epidemiologic study of cleft lip and palate in Spain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012 114:S1-4
Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, de Castro Costa M. Prevalence of Dental Anomalies in Nonsyndromic Individuals With Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49(2):194-200.

143

Anexo 5: Comité ético de la universidad de Sevilla



A quien pueda interesar:

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, habiendo examinado el Proyecto “Estudio epidemiológico en pacientes con fisura labio-palatina” presentado por D^a. Rosa María Yáñez Vico emite el siguiente informe,

El proyecto cumple los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y en animales, y se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea.

Sevilla, a 23 de junio de 2011.

EL PRESIDENTE DEL COMITE,

Fdo.: Prof. Dr. Fernando Rodríguez Fernández.