

FISURA LABIOPALATINA FETAL: SERIE DE CASOS*

MARTA ISABEL GIMÉNEZ CAMPOS¹, ANA CRISTINA RUIZ PEÑA², SARA ARRIETA BRETÓN², LUCÍA VILAS SAURA¹, CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA², JOSÉ FÉLIX GARCÍA FERNÁNDEZ²

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La fisura labial y palatina son las malformaciones craneofaciales más frecuentes en el mundo y la segunda malformación congénita más frecuente. Su etiología es multifactorial y se producen como consecuencia de una alteración en la fusión de los procesos embriológicos que conforman la cavidad nasal y oral, entre la sexta y la décima semana de gestación.

OBJETIVO: Analizar los casos de fisura labiopalatina diagnosticados en nuestro centro durante los últimos 6 años, recogiendo los factores epidemiológicos y perinatales asociados a los mismos.

METODOLOGÍA: Estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el que se han revisado los casos de fisura labiopalatina diagnosticados en nuestro centro en la gestación, durante el periodo referido.

RESULTADOS: Se detectaron 5 casos durante el período de estudio. Todos se diagnosticaron mediante ultrasonidos convencionales 2D (US2D) antes de la semana 30, el 60% en la ecografía morfológica de rutina de segundo trimestre. El 80% fueron fisuras labiopalatinas, de éstas el 75% fueron bilaterales. Tan sólo hubo un caso de fisura labial. El 60% de los fetos con fisura labial y/o palatina presentó otras malformaciones asociadas, siendo dos de los casos fetos polimalformados.

CONCLUSIONES: Su diagnóstico precoz es importante, debido a sus implicaciones funcionales en la vida postnatal, así como su asociación a otras malformaciones y síndromes genéticos. El conocimiento de la anatomía y función labial y palatina, así como de los factores epidemiológicos implicados, permite llevar a cabo un diagnóstico más precoz y certero.

Palabras clave: Fisura labiopalatina, epidemiología, ultrasonografía prenatal.

* Registrado el 22 de septiembre de 2021. Aprobado el 31 de marzo de 2022.

No existe financiación ni conflicto de intereses en este artículo.

¹ Residente Obstetricia y Ginecología.

² Médico Adjunto Obstetricia y Ginecología.

martagimc@gmail.com

INTRODUCTION: Cleft lip and palate are the most common craniofacial malformations in the world and the second most common congenital malformation. Its etiology is multifactorial and occurs as a consequence of an alteration in the fusion of the embryological processes that make up the nasal and oral cavity, between the sixth and the tenth week of gestation.

OBJECTIVES: To analyze the cases of cleft lip and palate diagnosed in our center during the last 6 years, collecting the epidemiological and perinatal factors associated with them.

METHODOLOGY: Observational, descriptive and retrospective study, in which the cases of cleft lip and palate diagnosed in our center during pregnancy were reviewed during the referred period.

RESULTS: 5 cases were detected during the study period. All were diagnosed by conventional 2D ultrasound (US2D) before week 30, 60% on routine morphological ultrasound in the second trimester. 80% of the cases were cleft lip and palate, of which 75% were bilateral. There was only one case of cleft lip. 60% of fetuses with cleft lip and/or palate had other associated malformations, with two of the cases being polymalformed fetuses.

CONCLUSIONS: Its early diagnosis is important, due to its functional implications in postnatal life, as well as its association with other genetic malformations and syndromes. The knowledge of the anatomy and lip and palatal function, as well as the epidemiological factors involved, allows to carry out an earlier and more accurate diagnosis.

Keywords: Cleft lip and palate, epidemiology, prenatal ultrasound.

1. INTRODUCCIÓN

La fisura labial (queilosquisis, labio leporino) y la fisura palatina (palatosquisis, paladar hendido) son deficiencias estructurales congénitas debidas a un desarrollo inadecuado de los tejidos blandos y componentes óseos del labio superior, del reborde alveolar, o del paladar duro y blando (Hoyos, 2001). Se producen entre la sexta y la décima semana de vida embrionaria y forman parte del síndrome del primer arco braquial (Leiva, 2019).

La fisura labial afecta al labio superior en uno o ambos lados, siendo más frecuente en el lado izquierdo. Varía desde la simple fisura labial o facial hasta lesiones que abarcan tejidos blandos y óseos. Por otra parte, el paladar hendido, consiste en la fisura medial longitudinal de la bóveda palatina, que comunica la cavidad bucal con la nasal. La fisura palatina puede asociarse con el labio leporino o aparecer como una malformación aislada (Beltrán, 2010).

Son las malformaciones craneofaciales más frecuentes en el mundo. Su incidencia varía desde 1/700 a 1/1500 recién nacidos (Leiva, 2019), (Beltrán, 2010).

Factores genéticos y ambientales pueden interferir en la migración de las células desde la cresta neural hasta los procesos maxilares del primer arco branquial. Estas malformaciones se encuentran involucradas en más de 100 síndromes, y la anomalía cromosómica más frecuentemente asociada es la trisomía del cromosoma 13. En cuanto a los factores ambientales involucrados, se han identificado teratógenos que afectan directamente al embrión, tales como la vitamina A, la colchicina, los glucocorticoides y otros tóxicos de uso agrícola e industrial, así como drogas, como el alcohol y el tabaco. La edad materna y enfermedades durante el embarazo también parecen influir en su patogénesis (Beltrán, 2010).

La malformación se puede presentar de forma aislada (80%) o asociada a otras malformaciones, llamadas sindrómicas (20%) (Alison, 2010).

El conocimiento de la anatomía y función labial y palatina, así como de los factores epidemiológicos implicados, permite llevar a cabo un diagnóstico más precoz y certero.

El objetivo del presente trabajo es analizar los casos de fisura labiopalatina diagnosticados en nuestro centro durante los últimos 6 años, sus características ecográficas, asociación a otras alteraciones, así como los factores epidemiológicos y perinatales asociados a los mismos.

2. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se han revisado los nacimientos acontecidos entre los años 2014 y 2020 en el Hospital San Pedro de Logroño (La Rioja, España). Dicho estudio se ha realizado con la colaboración de la Unidad de Ecografía obstétrica de nuestro centro, sobre cuya base de datos se llevó a cabo una búsqueda retrospectiva.

La realización del presente trabajo se ha realizado bajo la supervisión por parte del responsable de archivos clínicos, realizándose una recogida de datos anonimizada.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- Gestaciones únicas o múltiples.
- Diagnóstico prenatal mediante ecografía de fisura labiopalatina.

Las variables analizadas fueron:

- *Condiciones maternas:*
 - Edad materna.
 - Etnia materna.
 - Paridad.
 - Fármacos y tóxicos consumidos durante la gestación.

- Suplementación periconcepcional con ácido fólico.
- Antecedentes familiares de malformación similar.
- Embarazo inducido por técnicas de reproducción asistida.
- Resultado de riesgo en el cribado combinado de primer trimestre.
- *Condiciones fetales:*
 - Malformaciones fetales asociadas.
 - Síndromes genéticos.
 - Edad gestacional al diagnóstico.
- *Condiciones del parto:*
 - Inicio del parto (espontáneo, inducido).
 - Vía del parto (eutócico, instrumental, cesárea).
 - Edad gestacional al nacimiento.

3. RESULTADOS

En el periodo de estudio, el total de partos atendidos en el hospital fue de 9883. Entre las gestaciones controladas en el centro, se encontraron siete casos de malformaciones orofaciales, de las cuales cinco correspondían a fisuras labiopalatinas.

Las edades maternas estuvieron comprendidas entre los 29 y 44 años. Todas las gestaciones fueron espontáneas y de mujeres multiparas. Cuatro de las gestantes tenían un origen europeo (tres españolas y una nacida en Rumanía) y una de ellas procedía de Sudamérica (Colombia).

El cribado combinado de primer trimestre resultó de alto riesgo para trisomía del cromosoma 21 en uno de los casos, siendo posteriormente el resultado de la amniocentesis normal (46 XX). En el resto de los casos, el cribado fue de bajo riesgo.

Todas las gestantes recibieron suplementación con ácido fólico previo y durante la gestación, excepto en un caso, que la inició de forma tardía (a partir de la semana 13).

Tan solo uno de los casos presentaba antecedentes familiares de fisura labiopalatina (padre del feto con fisura palatina y labio leporino).

El 60% de los casos fueron diagnosticados en la ecografía morfológica de rutina de segundo trimestre. El 30% restante (n=2), se diagnosticó en semana 30 de gestación. En uno de los casos, el perfil facial no fue visible en la ecografía morfológica por malposición fetal, por lo que se recitó en semana 26, persistiendo malposición fetal para la valoración facial (presentación podálica) y finalmente se diagnosticó en semana 30+5 días. El otro

caso se trató de un feto polimalformado, en el que la fisura labiopalatina se diagnosticó en semana 30+5 días, detectándose en ecografías previas otras malformaciones asociadas.

En cuanto a exposiciones ambientales, Levotiroxina fue el fármaco más repetido (60%) y tan solo una de las gestantes era fumadora.

El 80% de los casos correspondieron con fisuras labiopalatinas (n=4), de éstas el 75% fueron bilaterales (n=3), siendo el caso restante una fisura labiopalatina unilateral izquierda. Tan sólo un 20% (n=1) presentó una fisura labial que fue bilateral con probóscide.

El 60% de los fetos con fisura labial y/o palatina presentó otras malformaciones asociadas, siendo dos de los casos fetos polimalformados. En uno de ellos, las malformaciones asociadas fueron: megavejiga, canal atrioventricular, extremidades inferiores en hiperextensión, extremidades superiores en hiperflexión y polihidramnios. Dados los hallazgos se realizó estudio genético mediante amniocentesis en semana 30+1 día, diagnosticándose de trisomía del cromosoma 18 (el cribado combinado había sido normal), tras lo que los padres solicitaron interrupción legal del embarazo (ILE). En el otro caso de feto polimalformado, las malformaciones asociadas fueron diagnosticadas fundamentalmente al nacimiento (ambigüedad sexual, hidrocefalia), ya que durante los controles ecográficos únicamente se detectó una longitud femoral inferior al percentil 3.

Los padres desestimaron la amniocentesis en un primer momento por el resultado patológico en el cribado combinado del primer trimestre (T21: 1/85, T18: 1/1850), pero posteriormente la aceptaron ante el hallazgo de retraso del crecimiento intrauterino precoz. El resultado de la amniocentesis en semana 23+4 días fue 46 XX (normal), con resultado de análisis de Arrays CGH normal.

La amniocentesis se realizó en dos casos más. En uno de ellos, ante los hallazgos en la ecografía morfológica de arteria umbilical única asociada a una fisura labiopalatina bilateral, y en el otro ante el hallazgo de polihidramnios. En ambos casos el resultado fue normal (QF-PCR, cariotipo y Arrays CGH normales).

El 30% presentaron un nacimiento espontáneo a término mediante un parto eutócico. De los nacidos pretérmino (N=3), uno de ellos presentó un parto eutócico en semana 34+2 días, iniciándose el trabajo de parto, tras la rotura prematura de membranas. Otro de los casos, inició trabajo de parto espontáneo en semana 35+4 y se realizó una cesárea intraparto por riesgo de pérdida del bienestar fetal (bradicardia mantenida en el expulsivo), naciendo una mujer sin signos vitalidad (fue el feto polimalformado con diagnóstico al nacimiento). El caso restante fue el feto polimalformado en el que se realizó ILE (interrupción legal del embarazo) en semana 32.

En la Tabla 1 se detalla cada uno de los casos de fisura labiopalatina diagnosticados en nuestro Centro.

Tabla 1. Características de los casos de fisura labiopalatina de la serie reportada.

| CASOS | TIPO DE DEFECTO OROFACIAL | EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO | MALFORMACIONES / ANOMALÍAS ASOCIADAS | ALTERACIONES GENÉTICAS | DESENLACE |
|-------|---------------------------------------|---------------------------------|--|--|---|
| 1 | Fisura labiopalatina bilateral. | 30+5 días | <ul style="list-style-type: none"> • Megavejiga (vejiga de 31 mm). • Canal atrioventricular. • Hiperextensión y escasa movilidad de extremidades inferiores. • Hiperflexión y escasa movilidad de extremidades superiores. | Trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards). | IIE en semana 32. |
| 2 | Fisura labiopalatina bilateral | 20+5 días | Arteria Umbilical única | No | Parto eutócico en la semana 34 + 2 días |
| 3 | Fisura labiopalatina izquierda | 30 + 5 días | No | No | Parto eutócico en la semana 40 + 3 días |
| 4 | Fisura labiopalatina bilateral | 21+4 días | Polihidramnios leve | No | Parto eutócico en la semana 40+4 |
| 5 | Fisura labial bilateral con probóside | 20 +4 días | Longitud femoral < percentil · con incurbación. Al nacimiento: ambigüedad en genitales externos, hidrocefalia. | No | Cesárea en la semana 35+4 días con muerte neonatal. |

4. DISCUSIÓN

Las fisuras labiopalatinas constituyen un amplio espectro de malformaciones. Su incidencia varía dependiendo del continente, la raza o población, con unas tasas que van de 1/700 a 1/1500 recién nacidos (Leiva, 2019). En nuestro estudio, se encontraron 7 casos de malformaciones orofaciales, siendo 5 de ellos fisuras labiopalatinas, lo que representa una tasa de incidencia de 1/2000 recién nacidos. En cuanto a la nacionalidad, en nuestra serie 3 de las madres fueron españolas, 1 de nacionalidad rumana y otra colombiana.

Estas malformaciones ocurren como consecuencia de una alteración en la fusión de los procesos embriológicos que conforman la cavidad nasal y oral, entre la sexta y la décima semana de gestación (Leiva, 2019).

Durante la cuarta y quinta semana de vida embrionaria se forman los arcos branquiales, compuestos por ectodermo, endodermo y mesénquima. Posteriormente, las células de la cresta neural migran hasta dichos arcos branquiales, donde darán lugar al tejido conectivo, incluyendo cartílago y hueso. A los 37 días es posible observar cinco procesos: uno frontonasal, dos maxilares y dos mandibulares, que darán origen a la cara (paladar primario). La fisura labial se debe a una alteración entre los procesos frontonasal y maxilar que deben crecer, contactar y fusionarse de acuerdo a una información precisa en tiempo y posición (Techellea, 2017).

El paladar secundario se desarrolla a partir de dos proyecciones mesenquimáticas (conchas palatinas), que se extienden desde la cara interna de las prominencias maxilares, las cuales crecen y se fusionan en la línea media. Cuando dicha fusión falla se produce la fisura palatina (Alison, 2010), (Techellea, 2017).

Como se ha señalado anteriormente, la etiología de estas malformaciones es multifactorial, atribuyéndose en general a una serie de factores genéticos y ambientales predisponentes (Beltrán, 2010). Existen numerosas investigaciones que buscan determinar genes específicos, su mecanismo de herencia, y las causas de las diferencias étnicas detectadas. Algunos de los genes descritos son el gen *homeobox MSX1*, el factor de crecimiento *TGF 3*, el receptor del ácido retinoico *RARA* y el factor de transcripción *ARNT2* (Alison, 2010).

En cuanto a los factores ambientales involucrados, se han identificado teratógenos que afectan directamente al embrión, tales como la vitamina A, la colchicina, los glucocorticoides y otros tóxicos de uso agrícola e industrial, así como drogas como el alcohol y el tabaco. Además, recientemente se ha descubierto un aumento del riesgo de hendiduras orofaciales relacionado con la toma de Ondansetrón (Huybrechts, 2018). La edad materna y enfermedades durante el embarazo también parecen influir en su patogénesis. Según la literatura, el riesgo aumenta cuando la edad materna es superior a 30 años, lo cual concuerda con nuestros datos, ya que tan solo en uno de ellos la gestante tenía menos de 30 años (29 años) (Beltrán, 2010). A su vez, se considera relevante la relación entre el tabaco y otros

tóxicos, y la ausencia de suplementación con ácido fólico durante el periodo preconcepcional y las primeras semanas de gestación y las malformaciones orofaciales fetales (Alison, 2010). En nuestra muestra, todas las madres tomaron suplementación de yodo y ácido fólico excepto una gestante que lo inició tardíamente, y sólo una de ellas fumaba, por lo que no podemos relacionar nuestros casos de fisuras labiopalatinas con agentes externos. Por otro lado, tres de las pacientes tomaban Levotiroxina y sólo en uno de los casos había antecedentes familiares de fisura labiopalatina. Esta disparidad en los datos se explica debido a la etiología compleja y multifactorial de la fisura labiopalatina.

Esta malformación se suele presentar más frecuentemente de forma aislada (80%), o bien asociada a otras malformaciones, llamadas sindrómicas (20%). Sin embargo, en nuestra serie la presencia de otras malformaciones asociadas se encontró en un 60% de los casos.

Se conocen actualmente más de 100 síndromes en los cuales está presente la fisura labiopalatina, como el síndrome de Cornelia de Lange o Smith-Lemli-Opitz. La anomalía cromosómica más frecuentemente asociada es la trisomía del cromosoma 13 (Stanley, 2009). En nuestra serie, tan solo se diagnosticó de forma prenatal mediante amniocentesis una cromosomopatía (trisomía del cromosoma 18) y no se detectó ningún síndrome genético, ni prenatal ni postnatalmente (los Arrays CGH realizados fueron normales).

Según la bibliografía revisada, en un 50% de los casos el defecto afecta al labio y al paladar primario y secundario, en un 25% al labio y paladar primario y en un 25% al paladar secundario. El labio leporino unilateral representa el 29%, la fisura labiopalatina unilateral el 40%, la fisura labiopalatina bilateral el 27% y el labio leporino bilateral el 5% restante. Por razones desconocidas, la fisura labial es más frecuente en varones y la fisura palatina en mujeres (Rodríguez, 2001). En la fisura labial unilateral, el lado más frecuentemente afectado es el izquierdo, aunque se desconoce la causa (Beltrán, 2010). De forma similar a lo descrito, el mayor porcentaje de los casos diagnosticados en nuestro centro fueron fisuras labiopalatinas que afectaban al labio y paladar primario y secundario (80%), si bien el 75% fueron bilaterales, lo cual representa un porcentaje muy elevado en comparación con lo descrito en la bibliografía (27%). Tan sólo se presentó un caso de fisura labiopalatina unilateral, en un feto varón y siendo el lado izquierdo el afectado, y un caso de fisura labial bilateral en un feto mujer, lo que tampoco coincidiría con los datos epidemiológicos descritos en la bibliografía, si bien nuestra muestra es pequeña, lo que podría explicar esta disparidad.

Tabla 2. Clasificación del tipo de fisura labial o labiopalatina.

| CASOS | TIPO DE FISURA | SEXO |
|-------|--------------------------------|-------|
| 1 | Fisura labiopalatina bilateral | Varón |
| 2 | Fisura labiopalatina bilateral | Mujer |

| CASOS | TIPO DE FISURA | SEXO |
|-------|--|-------|
| 3 | Fisura labiopalatina izquierda | Varón |
| 4 | Fisura labial bilateral con probóscide | Mujer |
| 5 | Fisura labiopalatina bilateral | Varón |

Entre los objetivos del examen ultrasonográfico de rutina del segundo trimestre, debe incluirse el examen detallado del rostro fetal. Los defectos del labio y del reborde alveolar se diagnostican con éxito y relativa facilidad mediante ultrasonidos convencionales 2D (US2D), pero el diagnóstico de la afectación del paladar secundario (duro y blando) sigue siendo un desafío para los ecografistas (Rotten, 2004). El diagnóstico prenatal de estas malformaciones mediante ultrasonografía ha sido estudiado por múltiples autores, obteniéndose tasas de precisión diagnóstica que oscilan del 71,4% al 95%, ya que múltiples factores pueden influir en su detección: la posición fetal, el oligohidramnios, la interposición del cordón umbilical o extremidades fetales y la obesidad materna (Stanley, 2009).

Durante la última década ha surgido la ultrasonografía 3D (US3D) como método eficaz en la evaluación de la anatomía facial, en especial de defectos labiales, estructuras alveolares y sobre todo del paladar secundario con una alta sensibilidad, mejorando la precisión diagnóstica desde un 43% con US2D hasta un 76% según algunas series (Stanley, 2009). Se han desarrollado diversas técnicas para explorar el paladar secundario con US3D, éstas son “reverse face”, “flipped face” y “oblique face”, consisten en estudiar el paladar en planos coronales o transversales mediante el sistema multiplanar y/o renderizado que proporciona los US3D (Rotten, 2004) (Stanley, 2009). También se ha descrito la utilidad de la modalidad Doppler color, que se basa en la capacidad de detección de flujo de líquido amniótico entre la cavidad nasal y oral a través del defecto anatómico durante la espiración o inspiración fetal (Roten, 2004), (Johnson, 2000).

Como ya se ha comentado, la mayoría de nuestros casos (60%) fueron diagnosticados en la ecografía de semana 20 mediante ecografía 2D, y los casos restantes en la semana 30. En nuestro centro no disponemos de ecografía 3D y el Doppler color no se utiliza de rutina en la valoración de esta malformación. Si bien no es costo-efectiva su realización de forma rutinaria, dado que en algunos casos la ecografía 3D permite mejorar la precisión diagnóstica y anatómica de esta patología, creemos que debería intentar implantarse en todos los servicios de diagnóstico prenatal, en la medida de lo posible.

En cuanto al desarrollo postnatal de estos niños, se ha señalado la importancia de la lactancia materna. Todos nuestros casos tomaron lactancia materna desde el nacimiento (apoyada en algunos casos por lactancia artificial).

El abordaje terapéutico de estos pacientes debe ser multidisciplinar, al tratarse de una patología que presenta alteraciones a diferentes niveles: óseo, muscular, dentoalveolar, de alimentación, fonético e incluso psicológico. El equipo multidisciplinario debe incluir cirujanos plásticos, otorrinolaringólogo, genetista, varias especialidades odontológicas, fonoaudiólogos, psicólogos y enfermera coordinadora, para lograr la correcta rehabilitación de los pacientes (Monasterio, 2016).

Los pacientes deben ser evaluados de forma integral por los diferentes especialistas durante el primer mes de vida. Esto permite entregar información y orientación a los padres de forma precoz, para disminuir su incertidumbre y tranquilizarlos (Monasterio, 2016). Es fundamental transmitir a los padres las buenas perspectivas de tratamiento, ya que casi todos los casos son tributarios de una reparación quirúrgica con buenos resultados estéticos y funcionales (Young, 2001).

5. CONCLUSIONES

El estudio de la etiología y la determinación de factores de riesgo en poblaciones específicas de fisura labiopalatina ha demostrado mejorar los resultados. Por una parte, en la prevención de la aparición, mejorando las condiciones durante la concepción y/o gestación, y por otra consiguiendo diagnósticos precoces.

Su diagnóstico precoz permite realizar de forma temprana un protocolo de estudio que excluya malformaciones o alteraciones genéticas o cromosómicas asociadas. La ecografía 2D constituye a día de hoy la principal herramienta diagnóstica de estas malformaciones. Entre los objetivos del examen ultrasonográfico de rutina del segundo trimestre, debe incluirse el examen detallado del rostro fetal.

La ecografía 3D y el Doppler color podrían tener aportaciones importantes en el estudio prenatal de la anatomía fetal facial anormal, si bien su utilización sistemática no parece ser una conducta costo-efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Hoyos Salazar, C. (2001). Labio y paladar hendidos: orientaciones para su diagnóstico y manejo. *Revista Médica Risaralda*, 7(2), 7.

Leiva, N. et al (2019). Clasificación anatómica: una propuesta para categorizar las fisuras labiopalatinas. *Odontol Sanmarquina*, 22(3), 45-249.

Beltrán, M. (2018). Características epidemiológicas en pacientes con fisura labiopalatina.

En: Mediagraphic.

- Alison Ford, M. et al. (2010). Tratamiento de la fisura labiopalatina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(1),16-25.
- Huybrechts, K.F. et al. (2018). Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use with Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA – Journal of American Medical Association*, 320(23), 2429-2437.
- Rodríguez, M.T.C. et al. (2001). Labio y paladar fisurados. Aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17(4), 379-385.
- Rotten, D. et al. (2004). Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. *Ultrasound Obstetrics Gynecology*, 24(4), 402-411.
- Johnson DD et al. (2000). Fetal lip and primary palate: Three-dimensional versus two-dimensional US. En: *Radiology*, 217(1):236-9.
- Monasterio L et al. (2016). Cleft Lip and Palate: Multidisciplinary Treatment. En: *Rev Med Clin Condes*, 27(1):14-21.
- Young JL et al. (2001). What Information Do Parents of Newborns with Cleft Lip, Palate, or Both Want to Know? En: *Cleft Palate-Craniofacial J*, 38(1):55-8.
- Stanley W et al. (2009). Ultrasonografía 3D en la evaluación del labio leporino. Serie clínica. En: *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*, 74(5): 311-14.
- Tellechea Martín R. (2017). Fisura labial y palatina: intervención enfermera en los procesos y técnicas de alimentación. Revisión bibliográfica. En: *Revista de investigación mujer, salud, sociedad*, 2(1).

