

Tratamiento de la fisura labio palatina en el Perú

Percy Rossel Perry¹

Introducción

La historia de esta enfermedad está llena de religión y superstición. En la China antigua se creía que se producía por comer liebre, en Grecia se eliminaba todo niño nacido con malformaciones echándolos del monte Taigeto en Esparta. En nuestro continente, Aztecas e Incas mataban a los niños nacidos con deformidades pues los consideraban un castigo de Dios. Se dice que esta aberración es aún practicada en algunas provincias de nuestro país. Así se cree también que la presencia del trueno hace que las embarazadas den a luz niños con fisuras.

En la actualidad, existen países cuyas leyes permiten a los padres abortar a los niños que son diagnosticados con malformaciones congénitas, las cuales incluyen fisuras labio palatinas.

La fisura labio palatina es la malformación congénita facial más frecuente, representando un 15% de éstas. La incidencia reportada en Perú es de 1/1000 nacidos vivos⁽¹⁾ aunque se presume mayor.

Se le conoce popularmente como labio leporino y paladar hendido.

Este término viene de la forma de labio de liebre (del latín *leporinus*)⁽²⁾. El término médico a utilizar formalmente es el de fisura labial (unilateral o bilateral) o queilosquisis y fisura palatina (unilateral, bilateral o incompleta) o palatosquisis.

Se considera que la incidencia de fisuras labio palatinas es mayor en la raza asiática, en comparación con la raza mestiza o caucásica, siendo la raza negra la menos afectada, aunque se requieren de más estudios para confirmar estas hipótesis.

La mayor parte de las fisuras labio palatinas corresponden a formas no sindrómicas.

La fisura labio palatina se ha asociado a más de 300 síndromes, siendo el más frecuente el de Van der Woude.

Esta malformación tiene un impacto importante en la salud del niño pudiendo presentar deformación facial con impacto psicosocial, dificultades para hablar y alimentarse así como alteraciones dentoestructurales.

De acuerdo a la Asociación Americana de Fisuras Palatinas⁽³⁾, su manejo requiere de la participación de un equipo

multidisciplinario conformado por: cirujano plástico, pediatra, otorrinolaringólogo, dentista (ortopedista, ortodoncista), rehabilitador de la voz y el habla y psicólogo.

Embriología

La formación de la cara ocurre entre la cuarta y octava semanas del desarrollo embrionario. Las estructuras que formarán la cara en el ser humano están compuestas por 5 primordios los que aparecen alrededor del estomodeo (boca) embrionario tempranamente en la cuarta semana de desarrollo.

Estos primordios son: la prominencia frontonasal, 2 procesos maxilares y 2 procesos mandibulares.

El labio superior y la nariz se formarán a partir de la eminencia frontonasal y procesos maxilares del primer arco branquial debido al desplazamiento y fusión de estos⁽⁴⁾. La falla en la fusión de estos segmentos, es lo que origina la fisura labial. La migración de mesodermo a esta zona de fusión es un evento indispensable y la falla de ésta es el origen de la fisura.

Durante la cuarta semana se desarrollan las placodas nasales sobre el borde inferior de la prominencia frontonasal. La proliferación del mesodermo produce elevaciones en los procesos nasales medial y lateral. El espacio dejado entre ambas corresponderá a las fosas nasales.

Alrededor de las 6 semanas el proceso nasal medial crece hacia abajo para contactar y posteriormente fusionarse (alrededor de las 7 semanas) con el proceso nasal medial del lado opuesto formando la columella, piso nasal, septum caudal así como el prolabio y premaxila (paladar primario).

La formación del paladar secundario (paladar duro posterior al foramen incisivo y paladar blando) toma lugar entre la octava a décimo segunda semana de gestación, a partir de los procesos palatinos.

La fusión y formación de hueso a este nivel se realiza en las áreas en contacto con el septum nasal. La teoría clásica propuesta por Dursy en 1869, propone que la fisura se forma por la falla en la fusión de los elementos ectodérmicos y mesodérmicos en el área de la fisura. Posteriormente, la teoría propuesta por Veau en 1938 y Stark en 1954 de penetración mesodérmica, plantea que la fisura ocurre a nivel de las líneas de fusión como resultado de una falla en la migración del mesodermo; es la más aceptada actualmente como etiología de las fisuras del labio y paladar primario^(5,6).

¹Cirujano Plástico Hospital E. Rebagliatti Martins ESSALUD Lima Perú / Clínica Delgado AUNA Lima. Fellow Cirugía Craneofacial UCLA/NYU USA. Doctor en Medicina Humana Diplomado Investigación Clínica Universidad de Harvard USA.

Una teoría reciente descrita por Hall⁽⁷⁾ considera que la causa es la deficiencia en la migración o proliferación de tejido de la cresta neural, lo cual está en relación con un gran número de malformaciones craneofaciales referidas como neurocristopatías que incluye las fisuras faciales.

Etiología

La fisura labio palatina puede presentarse de manera aislada (más frecuente) o como parte de síndromes cromosomales, mendelianos o teratogénicos.

Es considerada como una patología congénita de tipo multifactorial, esto es, los factores genéticos y ambientales son responsables. En la mayoría de los casos no hay una sola causa relacionada, esto es, la fisura es causada por varios factores que interactúan a la vez.

También es importante considerar que las fisuras labio palatinas o labiales son genéticamente diferentes de las fisuras palatinas aisladas. Estas se asocian más a patologías sindrómicas.

Las regiones cromosómicas donde se ha identificado genes asociados a la fisura labio palatina son: 1q, 4p, 4q, 6p, 7q y 19q⁽⁸⁾.

Sin embargo, los factores ambientales parecen jugar un rol más importante en la patogenia de esta enfermedad, encontrándose una lista larga de causas asociadas.

Entre las más importantes se tienen:⁽⁹⁻¹²⁾

- a) Infecciones: Virus Influenza A2, rubéola y *Toxoplasma gondii*.
- b) Drogas: Fenobarbital, Difenilhidantoina, Acido Valproico, Trimetadiona, Corticoesteroides, Diazepam, Tabaco y Alcohol.
- c) Déficit nutricional: Deficiencias de ácido fólico.
- d) Otros factores: Stress.

Manejo prequirúrgico

El manejo prequirúrgico está orientado a facilitar el cierre primario de la fisura labial y prevenir complicaciones tales como la dehiscencia del cierre quirúrgico del labio.

Existen diferentes métodos utilizados entre los que destacan el uso de mecanismos pasivos como las bandas elásticas, tapes o los moldes nasoalveolares (denominado NAM en inglés) y los mecanismos activos donde destaca el método de Latham.

En la actualidad los métodos activos como el de Latham han perdido popularidad debido a su aparente efecto nocivo sobre el crecimiento maxilar. El uso de los mecanismos pasivos han adquirido mayor aceptación y son los más usados hoy en día.

De acuerdo a la evidencia disponible parece no haber diferencias en los resultados obtenidos con los diferentes métodos pasivos. La técnica del molde nasoalveolar se ha difundido mucho en diferentes hospitales de nuestro país pese a no ser un método reciente. Este fue descrito por Grayson⁽¹³⁾ y tiene por finalidad conseguir un cierre y alineamiento de la fisura alveolo palatina así como un moldeamiento de la deformidad nasal.

Sin embargo, carece de evidencia científica suficiente para recomendar su uso además de presentar una serie de complicaciones relacionadas con su uso tales como: aspiración de material de impresión, ulceraciones, irritación de la piel, dolor y disconfort del niño, recidiva de la deformidad nasal y afección del crecimiento maxilar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En nuestra experiencia se recomienda como una alternativa en casos de fisuras bilaterales severas (cuando el ancho de la fisura es mayor de 1 cm). No se justifica su uso en ningún tipo de fisura labiopalatina unilateral pues aquí el cierre primario quirúrgico permite obtener los objetivos de un cierre anatómico de la fisura alveolo palatina y corrección de la deformidad nasal⁽¹⁷⁾.

La adhesión labial quirúrgica descrita por Randall, es otra alternativa que tiene el inconveniente de requerir un acto quirúrgico adicional sin embargo es una alternativa útil cuando el paciente llega para la cirugía a una edad tardía para el uso de métodos no quirúrgicos pasivos (3 meses)⁽¹⁸⁾.

Evaluación preoperatoria

Se debe obtener información de antecedentes en relación con el proceso actual.

Por lo general, los padres son los que describen los antecedentes relacionados con el padecimiento actual. El interrogatorio debe realizarse en los órganos pertinentes afectados, así: medicamentos relacionados y administrados con el padecimiento actual, experiencias quirúrgicas y hospitalarias previas y la hora que ingirió alimentos por última vez.

Además, se debe buscar información acerca de eventos en el pasado del paciente que guarden relación con el acto quirúrgico y anestésico a realizarse⁽¹⁹⁾. Considerar:

- Cirugías y anestésicos previas: tipo de cirugía y anestesia, complicaciones, etc.
- Infecciones respiratorias recientes y su tratamiento.
- Afecciones respiratorias crónicas como el asma u otras, descartando problemas congénitos asociados.
- Desarrollo a través de las curvas de crecimiento del niño.
- Información acerca del estatus nutricional y sus posibles alteraciones (desnutrición aguda o crónica).
- Condiciones patológicas de importancia para la anestesia como cardiopatías, alergias a fármacos, etc.
- Antecedentes familiares de parálisis prolongada, muerte

súbita, hipertermia maligna, defectos genéticos, trastornos médicos familiares, reacciones alérgicas.

De manera práctica fue descrito en la literatura por Wilheimesen y Musgrave en 1966, la regla de los 10, para considerar los parámetros clínicos y de laboratorio básicos para calificar la condición preoperatoria de los pacientes⁽²⁰⁾.

Esta regla considera las 10 semanas de edad (alrededor de los 3 meses), 10 gramos de hemoglobina, y 10 libras de peso (alrededor de 5 kilos de peso). Sin embargo, se debe tomar esta valoración solo como una referencia y no debe reemplazar a una valoración clínica y de exámenes auxiliares minuciosa para descartar cualquier condición crónica o aguda que contraindique la cirugía⁽²¹⁾.

Protocolos quirúrgicos

En relación a la fisura palatina esta patología tiene diferentes protocolos de manejo variando en la edad de cirugía y tiempos quirúrgicos principalmente.

En el norte de Europa, en los países escandinavos se popularizó el protocolo propuesto por Malek, quien recomendaba la cirugía del labio asociada al cierre temprano del paladar blando (antes de los 6 meses), esto permite la reducción del tamaño de la fisura a nivel del paladar duro facilitando el cierre posterior a los 5 años. Así se propone el cierre del paladar en 2 tiempos quirúrgicos. Posteriormente esta propuesta fue modificada por el grupo de la Universidad de Gotemburgo en Suecia realizando el cierre del paladar duro alrededor del año de edad debido a problemas asociados con el desarrollo de la voz y el habla⁽²²⁾.

La principal desventaja de este protocolo es la mayor proporción de fistulas palatinas reportada por diferentes estudios. Esto debido a que el segundo tiempo quirúrgico debe lidiar con tejido cicatrizal generado por el primer tiempo quirúrgico.

Otro protocolo de 2 tiempos quirúrgicos popular en Europa es el descrito por Abyholm, quien propuso el cierre del paladar duro junto con el labio utilizando el colgajo de vómer antes de los 6 meses para luego cerrar el paladar blando a los 5 años usando la técnica de Von Langenbeck con incisiones de relajación laterales⁽²³⁾.

Esta propuesta tiene los mismos problemas que la anterior pues se ha reportado una mayor proporción de fistulas y problemas asociados al desarrollo de la voz y el habla. Parece asociarse a una mayor probabilidad de obtener un paladar corto menos funcional.

En la actualidad este protocolo se utiliza realizando el cierre del paladar blando alrededor del año de edad. Ambos protocolos populares en Europa se sustentaron en el efecto negativo de la cirugía sobre el crecimiento maxilofacial, por tal motivo se difería el cierre del paladar duro hasta que se

complete el desarrollo del maxilar superior. Esta hipótesis es cuestionable si se toma en cuenta que la causa de la hipoplasia del maxilar es multifactorial como lo demuestran ensayos clínicos recientes^(24,25).

Además está sustentada en evidencia científica de tipo observacional donde el rol de las variables de confusión limita la posibilidad de validar las conclusiones obtenidas.

El otro protocolo más usado en el mundo para el tratamiento de la fisura palatina es el cierre quirúrgico temprano (9 a 12 meses) del paladar en 1 solo tiempo quirúrgico. Este es muy usado en los Estados Unidos⁽²⁶⁾.

En este protocolo se destacan las técnicas de 2 colgajos (Bardach), Von Langenbeck y Furlow (de doble Z plastia) y el reparo del plano muscular usando la técnica de veloplastia intravelar.

La mayor desventaja es la mayor disección quirúrgica de los tejidos y probable mayor sangrado, sin embargo, este protocolo tiene una menor proporción de fistulas palatinas y mejores resultados en la voz y el habla reportados. Su efecto negativo sobre el crecimiento maxilar es una hipótesis no bien sustentada.

Diferentes estudios (incluidos ensayos clínicos) han demostrado en la actualidad no haber diferencias entre las cirugías de paladar de 1 y 2 tiempos quirúrgicos. Estos hallazgos confirman la naturaleza multifactorial de esta complicación^(24,25).

En relación a la cirugía de fisura labial existen muchas técnicas y ausencia de evidencia científica que permita definir cuál es mejor.

La técnica de Millard ha sido la más difundida durante las últimas décadas en América debido probablemente a la actividad de las misiones quirúrgicas provenientes de los Estados Unidos⁽²⁷⁾.

Esta técnica (al igual que otras de cicatriz lineal como Mohler o de incisiones mínimas) utilizadas para corregir la fisura labial unilateral, tiene como principales inconvenientes una mayor proporción de cicatrices hipertróficas y de asimetría labial⁽²⁸⁾.

Esto ha motivado que se hayan popularizado hoy en día, las técnicas derivadas de la técnica de Tennison-Randall que usa Z plastias para reparar el labio. La técnica de Fisher, muy usada en la actualidad, carece de originalidad y es en realidad una variante de esta⁽²⁹⁾.

En la cirugía de la fisura labial bilateral, se destacan las técnicas de Manchester y Millard^(30,31).

La primera es cada vez menos popular debido a la pobre calidad de sus resultados. Esto es debido a que utiliza el prolabio hipoplásico (poco desarrollado) para reconstruir el

filtro nasal y tubérculo del bermellón. Este labio reparado carece de línea blanca y tiene un bermellón poco desarrollado. Además, carece de plano muscular.

La técnica de Millard reconstruye la porción central inferior del labio utilizando tejidos de los segmentos laterales. La principal desventaja es la presencia de una cicatriz central en la parte inferior del filtro nasal, además sacrifica un poco el diámetro transversal del labio. La técnica de Mulliken se basa en la de Millard pero propone además el reparo primario de la nariz⁽³²⁾.

Recientemente, se ha propuesto el reparo precoz (antes de los 3 meses) de la fisura labial sin embargo, se debe tener en cuenta el acto anestésico observándose mayores complicaciones respiratorias en niños de menor edad.

Aún sigue siendo un consenso la edad de 3 meses para el reparo de la fisura labial.

En relación a la deformidad nasal, la corrección primaria (durante la cirugía labial) fue cuestionada durante mucho tiempo pues se creía que afectaba el crecimiento nasal, sin embargo en la actualidad está muy difundida su corrección primaria. Esto tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y reduce la necesidad de tratamientos posteriores.

En nuestro país, el cierre de la fisura labial a los 3 meses y el cierre del paladar en un solo tiempo quirúrgico entre los 9 y 12 meses es el protocolo más difundido. Asimismo, existe una importante contribución de cirujanos plásticos peruanos a la cirugía de la fisura labio palatina.

El Dr. Carlos Navarro, es uno de los pioneros en desarrollar campañas quirúrgicas de atención de los niños fisurados teniendo diferentes técnicas quirúrgicas propuestas por él, siendo su contribución más importante la corrección de la úvula utilizando un lado del paladar fisurado⁽³³⁾.

El autor de este artículo también ha propuesto diferentes contribuciones en este campo que han tenido

aceptación internacional, como son: clasificación de severidad de las fisuras labio palatinas, técnica de triple Z plastia para corregir la fisura labial unilateral, técnica de V-Y-Z para corregir la deformidad nasal en fisuras labiales, técnica de un colgajo para reparar las fisuras palatinas unilaterales y la técnica de uvuloplastia unilateral (derivada de la técnica de Navarro)⁽³⁴⁻³⁷⁾.

La clasificación de severidad de las fisuras labio palatinas ha permitido el desarrollo de protocolos quirúrgicos más individualizados ajustando las técnicas quirúrgicas a la naturaleza y severidad de cada tipo de fisura⁽³⁸⁾. (Figuras 1 al 6).

El protocolo del Programa Outreach Surgical Center Lima es presentado en la figura 7.

Terapia de rehabilitación de voz y habla

La fisura labio palatina afecta el normal desarrollo de la voz y el habla debido a la alteración anatómica del aparato fonatorio. La producción de la voz se genera por el paso de aire de los pulmones a través de 3 esfínteres: glótico en la laringe, velar en el paladar blando y labio dental a nivel bucal. La alteración anatómica y funcional de los esfínteres del velo del paladar y labio dental hace que el niño trate de compensar estas deficiencias en otras áreas anatómicas produciéndose los sonidos compensatorios glóticos y faríngeos.

A esto se le suma el escape de aire durante la fonación a través del esfínter velofaríngeo incompetente y/o fistulas palatinas generando un incremento de la resonancia de la voz denominado hipernasalidad.

De esta forma el reparo deficiente de la fisura labio palatina puede generar la voz característica del fisurado compuesta por sonidos compensatorios e hipernasalidad, condición que se denomina como insuficiencia velofaríngea.

El diagnóstico de esta condición se hace primero a través de una evaluación fonoaudiológica hecha por el equipo



Figura 1. Preoperatorio de fisura labial unilateral.



Figura 2. Postoperatorio de 1 año de fisura labio palatina unilateral operada con técnica de triple Z plastia de un brazo + rinoplastia primaria V-Y-Z.



Figura 3. Preoperatorio de fisura labial bilateral.

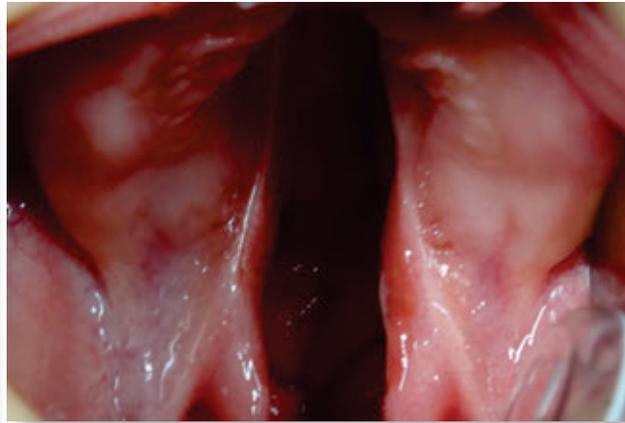


Figura 5. Preoperatorio de fisura palatina unilateral.



Figura 4. Postoperatorio de 1 año de fisura labio palatina bilateral operada con técnica de queilorrinoplastia primaria.



Figura 6. Postoperatorio de 1 año de fisura labio palatina unilateral operada con técnica de 1 colgajo + uvuloplastia unilateral.

Protocolo del Programa Outreach Surgical		
Fisuras bilaterales severas	Ortopedia prequirúrgica	2-3 semana
Deformidad labio nasal	Rinoqueiloplastia primaria	3 meses
Deformidad palatina	Palatoplastia primaria (Uranoestatilorratia)	1 año
Insuficiencia velofaríngea	Faringoplastia	5 años
Revisión labio nasal	Técnica de acuerdo con deformidad	5 años
Fisura alveolar	Cierre de fisura alveolar	5 años
Injerto óseo alveolar	Injerto hueso autólogo cresta iliaca	7-9 años
Hipoplasia maxilar	Cirugía ortognática	16-18 años

Figura 7. Protocolo de manejo del paciente fisurado del Programa Outreach Surgical Center Lima.

interdisciplinario con participación principal del rehabilitador de la voz y habla. Como exámenes auxiliares se tienen a la nasoesoscopia, que da información acerca de las características del cierre velofaríngeo, información útil para la

planificación de la terapéutica a seguir. La fluoroscopia es otro examen auxiliar que brinda información acerca de la posición de la musculatura velar y de su función. No se hace de manera rutinaria.

Esta patología se puede prevenir con la realización de una buena cirugía primaria, con restitución de velo del paladar donde las técnicas de veloplastia intravelar y Furlow dan buenos resultados. Asimismo una terapia de rehabilitación precoz de este esfínter reconstruido se convierte en un valioso complemento que optimiza los resultados quirúrgicos.

El tratamiento de esta condición se hace de manera interdisciplinaria. La corrección de los sonidos compensatorios aprendidos se hace a través de la rehabilitación de la voz y el habla por parte del fonoaudiólogo. La hipernasalidad (incremento de la resonancia nasal de la voz) debida a un paladar insuficiente para evitar el escape de aire a las fosas nasales durante la fonación, es por lo general de carácter quirúrgico.

Esta cirugía se recomienda de hacer alrededor de los 5 años y puede ser de 2 tipos: obstructiva y no obstructiva. La cirugía obstructiva está representada por los colgajos faringeos, las faringoplastias y los implantes retrofaringeos.

La principal limitación de estas técnicas es la obstrucción de la vía aérea, siendo el apnea del sueño un cuadro clínico asociado que puede afectar seriamente la salud de los pacientes⁽³⁹⁾.

Las técnicas no obstructivas evitan esta condición pero su eficacia está relacionada con casos más leves. Las técnicas más usadas son la veloplastia intravelar secundaria y la técnica de Furlow.

Recientemente ha aparecido el uso de prótesis velofaríngeas, denominadas como bulbo faríngeo, que permiten estimular a la musculatura velar de tal forma de corregir la insuficiencia. Su eficacia parece estar limitada a casos leves y se requiere de más estudios para determinar su valor⁽⁴⁰⁾.

Rehabilitación dentoalveolar

El desarrollo dental y maxilar se encuentra con frecuencia afectado en estos pacientes demandando una especial atención por parte del equipo de fisuras. Así alteraciones en número y posición de las piezas dentales, enfermedad periodontal, fistulas alveolares, hipoplasia maxilar y alteraciones de la oclusión dental son problemas frecuentes de observar.

El trabajo del ortopedista y ortodoncista es de vital importancia para poder posicionar los segmentos maxilares y alinear las piezas dentales proporcionando una oclusión dental adecuada a los pacientes.

Asimismo, la realización de los injertos óseos alveolares con hueso autólogo esponjoso durante el periodo de dentición mixta por parte del cirujano plástico permitirá la

reconstrucción del defecto óseo generado por la fisura a nivel alveolar. La reconstrucción de este segmento permitirá la erupción dental cuando se realiza a la edad adecuada. En pacientes mayores servirá para la colocación de un implante dental.

Finalmente, la hipoplasia del maxilar superior observada con relativa frecuencia en estos pacientes requerirá de diferentes tratamientos para corregir la oclusión dental destacándose la cirugía ortognática recomendada una vez que el paciente complete la madurez ósea.

Esta se puede realizar con osteotomías más placas o a través de la distracción osteogénica.

La selección dependerá de la naturaleza del problema. Aunque al parecer la distracción ósea tiene menos recidiva de la deformidad inicial, este sigue siendo el principal problema asociado a estas cirugías⁽⁴¹⁾.

Experiencia del Programa Outreach Surgical Center Lima

Este programa fue creado por la Fundación Interplast y soportado por la Fundación Smile Train de los Estados Unidos en el año 2001, al igual que otros 8 programas en diferentes países en desarrollo. Está destinado a ayudar a niños y adultos de bajos recursos afectados de esta patología por parte de cirujanos locales con experiencia en esta enfermedad congénita.

En la actualidad se ha cooperado con 115 campañas quirúrgicas y operado cerca de 3000 pacientes en diferentes partes de nuestro país.

Además, este programa está dedicado a la educación e investigación de esta patología habiendo desarrollado metodologías publicadas en las revistas arbitradas más importantes de la especialidad en Europa y Estados Unidos.

Nuestra experiencia ha sido plasmada en 4 libros escritos por el autor que han servido como una forma de motivar y difundir las publicaciones científicas en nuestro país.

Nuestro objetivo es erradicar a largo plazo las campañas quirúrgicas y fortalecer las instituciones como centros de referencia siguiendo el modelo vigente en países desarrollados.

Diferentes publicaciones han mostrado las limitaciones y malos resultados observados en estas actividades desarrolladas por cirujanos no especializados en esta patología. Esto sumado a la limitada capacidad para el seguimiento y tratamiento de secuelas hace necesario reflexionar sobre su vigencia por parte de nuestras autoridades.

Referencias bibliográficas

1. **Sacsquispe S, Ortiz L.** Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana* 2004;14 1-142.
2. **Cantín M, Suazo Galdames I.** Labio leporino en la terminología biomédica. *Revista médica de Chile* 2011; 139(2):274-275.
3. **Link:** <http://acpa-cpf.org/team-care/>
4. **Merrit L.** Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care* 2005;5(2):64-71.
5. **Cohen M.** Etiology and pathogenesis of orofacial clefting. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2000;12:379-383.
6. **Sperber G.** Craniofacial development. Hamilton, Ontario: B. C. Decker, 2001.
7. **Hall B.** The neural crest in development and evolution. New York: Springer-Verlag, 1999.
8. **Murray J.** Geneenvironment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61:248-256.
9. **Leck I, Hai S, Witte J.** Malformations recorded on birth certificates following A2 influenza epidemic. *Public Health* 1969;84:971.
10. **Puho E, Szunyogh M, Metneki J, Czeizel A.** Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44:2.
11. **Little J, Gilmour M, Mossey P, y col.** Folate and clefts of the lip and palate: A U.K. based case control study: dietary and supplemental folate. *Cleft Palate Craniofacial J* 2008;46(4): 420-428.
12. **Little S, Cardy A.** Smoking and orofacial clefts: AUK based case-control study. *Cleft Palate Craniofacial Surg Journal.* 2004;41(4):381-386.
13. **Grayson B, Santiago P, Brecht L, Cutting C.** Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palat Craniofac J* 1999;36(6):486-498.
14. **Van der Heijden P, Dijkstra P, Stellingsma C, Van der Laan B, Korsten-Meijer A, Goorhuis-Brouwer S.** Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:62e-71e.
15. **Abbott M, Meara J.** Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plast Reconstr Surg* 2012;130:659-666.
16. **Uzel A, Alparslan Z.** Long term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2011;48:587-595.
17. **Rossell-Perry P.** Cirugía de la Fisura labial bilateral. Ed San Marcos Lima 2013.
18. **Randall P.** Lip adhesion. Operative technique in Plastic and Reconstructive Surgery. 1995;2(3):27-35.
19. **Rossell-Perry P.** Tratamiento de la Fisura Labio Palatina. Ed San Marcos Lima 2009.
20. **Wilhelmsen HR, Musgrave R.** Complications of cleft lip surgery. *Cleft Palate J.* 1966;3:223.
21. **Chow I, Purnell C, Hanwright P, Gosain A.** Evaluating the rule of 10s in cleft lip repair: Do data support dogma? *Plas Recons Surg* 2016;138(3):670-679.
22. **Malek R, Psahme J.** New concept of the chronology and surgical technique on the treatment of cleft lip and palate. Results in 220 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 1983;28:237-247.
23. **Abyholm F, Borchgrevin H, Eskeland G.** Cleft lip and palate in Norway. III. Surgical treatment of CLP patients in Oslo 1954-75. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981;5:15-28.
24. **Karsten A, Marcusson A, Humerinta K, Heliövaara A, y col** Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate. 7. Occlusion in 5 year-olds according to the Huddart and Bodenham index. *J Plast Surg Hand Surg* 2017;5181:58-63.
25. **Rossell-Perry P, Cotrina-Rabanal O, Figallo-Hudtwalcker O.** Effect of relaxing incisions on the maxillary growth after primary unilateral cleft palate repair in mild and moderate cases: A randomized clinical trial. *Plas Recons Surg GO* 2017;5(1): e1201.
26. **Salzer K, y col.** Two flap palatoplasty: 20 years experience and evolution of surgical technique. *Plastic Recons. Surg* 2006;118(1):193.
27. **Millard R JR.** The Cleft Craft. The evolution of its surgery. I. Little Brown Ed Boston US First Ed.
28. **Holtmann B, Wray C.** A randomized comparison of triangular and rotation-advancement unilateral cleft lip repairs. *Plas Recons Surg* 1983;71(2):172-178.
29. **Fisher D.** Unilateral cleft lip repair: an anatomical subunit approximation. *Plas Recons Surg* 2005;116(1):61-71.
30. **Manchester W.** The repair of the double cleft lip as part of an integrated program. *Plast Reconstr Surg* 1970;45:207-216.
31. **Millard D.** The Cleft Craft. The evolution of its Surgery. The Unilateral Deformity. Boston, MA: Little Brown and Company. 1976(1);165-188.
32. **Mulliken J.** Principles and techniques of bilateral complete cleft lip repair. *Plast Recons Surg.* 1985;75(4).
33. **Navarro C, Bardales A, Navarro C, Bardales L.** Fisura labial unilateral: Corrección estética primaria. *Cirug Plasti Per.* 1997;1(3):88-92.
34. **Rossell-Perry P, Cotrina-Rabanal O, Caceres-Nano E.** One-flap Palatoplasty: A Cohort Study to Evaluate a Technique for Unilateral Cleft Palate Repair. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;7(3(4):e373.
35. **Rossell-Perry P, Navarro-Gasparetto C, y col A** prospective, randomized, double-blind clinical trial study to evaluate a method for uvular repair during primary palatoplasty. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(2):132-135.
36. **Rossell-Perry P.** A 20 years' experience in unilateral cleft lip repair: From Millard to the Triple Unilimb Z plasty. *Ind J Plas Surg* 2016;49:340-349.
37. **Rossell-Perry P, Caceres Nano E, y col.** Association between palatal index and cleft palate repair outcomes in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *JAMA Facial Plast Surg.* 2014;16:206-210.
38. **Rossell-Perry P.** New diagram for cleft lip and palate description: the clock diagram. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009;46(3):305-313.
39. **Hopper R, Tse R, Smartt J, Swanson J, Kinter S.** Cleft palate repair and velopharyngeal dysfunction. *Plas Recons Surg* 2014;133(6):852e-864e.
40. **Kahlon S, Kahlon M, Gupta S, Dhingra P.** The soft palate friendly speech bulb for velopharyngeal insufficiency. *J Clini Diagn Res* 2016;10(9):ZD01-ZD02.
41. **Paulus C.** Orthognatic surgery for patients with cleft lip and palate. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2014 ;115(4):239-244.