

Influencia de las vías del folato en la fisura labiopalatina no sindrómica. Una revisión sistemática

Influence of folate pathways on non-syndromic cleft lip and palate. A systematic review

Ignacio Alonso Olivares Unamuno^{1,2} Andrea Ignacia Riffo Astete¹ Catalina Andrea Torres Parraguez¹ Ignacio Alonso Sanino Zavala² Rodrigo Alonso Quital Argandoña² Alexis Paolo Bustos Ponce²

¹ Universidad Andrés Bello, Cátedra Cirugía Oral y Maxilofacial, Viña del Mar, Chile.

² Universidad de Valparaíso, Cátedra Cirugía Oral y Maxilofacial, Valparaíso, Chile.

Correspondence

Rodrigo Quital Argandoña
Universidad de Valparaíso
Quillota 980
Viña del Mar
CHILE

E-mail: rquital95@gmail.com

ORCID:

Rodrigo Quital Argandoña:
0009-0001-7164-6074
Ignacio Alonso Olivares Unamuno:
0009-0005-5538-179X
Andrea Ignacia Riffo Astete:
0009-0006-2489-3079
Catalina Andrea Torres Parraguez:
0009-0000-0563-8810
Ignacio Alonso Sanino Zavala:
0009-0008-5620-5917
Alexis Paolo Bustos Ponce:
0009-0007-1090-2912

OLIVARES UIA, RIFFO AAI, TORRES PCA, SANINO ZIA, QUITRAL ARA, BUSTOS PAP. Influencia de las vías del folato en la fisura labiopalatina no sindrómica. Una revisión sistemática. *Craniofac Res.* 2024; 3(2):94-102.

RESUMEN: La fisura labiopalatina es una malformación congénita de etiología multifactorial, de alta prevalencia a nivel mundial. La suplementación con ácido fólico podría tener un papel importante en la prevención y rescate de la expresión de la fisura labial con o sin compromiso palatino, cuando este es consumido en la preconcepción y etapas tempranas del embarazo. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la alteración de la vía del folato y de la suplementación con ácido fólico en la incidencia de la fisura labial con o sin fisura palatina no sindrómica. Se realizó una revisión sistemática a partir de 12 artículos que corresponden a estudios primarios entre los años 2015 y 2021, recuperados desde las bases de datos EBSCO y PUBMED, sometidos a etapas de preselección y selección mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. La alteración en la vía del folato podría comportarse como factor de riesgo para fisura labial con o sin compromiso palatino (OR = 2,98; IC95 % [1,5 – 5,9]; I2 = 43 %; p < 0.00001), mientras que la suplementación con ácido fólico se comportaría como factor protector (OR = 0,43; IC95 % [0,3 – 0,6]; I2 = 86 %; p = 0.002). Los estudios indican que el ácido fólico podría ser clave en la prevención y rescate de las fisuras labiales con o sin fisura palatina no sindrómicas. Debido al reducido tamaño muestral de los estudios, la evidencia sigue siendo limitada.

PALABRAS CLAVE: Ácido fólico, fenda labial, fisura palatina.

INTRODUCCIÓN

Las fisuras labiales y/o labiopalatinas, corresponden a malformaciones orofaciales congénitas (Ebadifaret *et al.*, 2015). La etiología es multifactorial, pueden estar asociadas o no a síndromes (Ramírez-Chauet *et al.*, 2016). En el año 2016 la incidencia mundial de la fisura labial con o sin fisura palatina corresponde a 1:700 nacidos vivos, mientras que en Chile corresponde a 1:550 nacidos vivos (Ramírez-Chauet *et al.*, 2016; Xavier *et al.*, 2017). Es una patología que implica altos costos en salud y una carga emocional importante (Mendonca, 2020). Se han investigado múltiples formas de prevención, donde la suplementación con ácido fólico (tam-

bién denominado folato o vitamina b9) previa a la concepción y en los tres primeros meses de vida intrauterina, parece disminuir la incidencia de este tipo de patología (Xu *et al.*, 2021). Se ha descrito en la literatura que polimorfismos genéticos en las vías del folato en conjunto con concentraciones séricas de ácido fólico bajo el rango establecido como aceptable en la madre, predisponen al feto a padecer de fisura labial con o sin fisura palatina (Ebadifar *et al.*, 2015). El desarrollo de la cavidad oral en humanos comienza al finalizar la tercera semana de intrauterina, cuando el embrión trilaminar se pliega formando el estomodeo o cavidad

oral primitiva de naturaleza ectodérmica (Carlson, 2019). La membrana orofaríngea se divide en la cuarta semana de gestación produciendo una comunicación, dando inicio al desarrollo labial. Entre las semanas sexta y séptima de gestación, las prominencias maxilares se proyectan encontrándose con los procesos nasales para formar el labio superior (Chiego, 2014). A partir de las prominencias nasales se desarrolla el paladar primario, dando origen al segmento intermaxilar (Carlson, 2019).

El proceso de formación de la cavidad oral puede verse directamente afectado por alteraciones relacionadas con el folato, sus vías metabólicas y mecanismos de control. Esto podría desencadenar malformaciones orofaciales, debido a la participación de esta vitamina en los procesos de división celular, expresión y estabilidad génica (Xu *et al.*, 2021). Su rol en el desarrollo embrionario, es principalmente actuar como donante unitario de carbono en vías metabólicas de síntesis de nucleótidos y metionina (Ramírez-Chau *et al.*, 2016; Carinci *et al.*, 2019; Lowe *et al.*, 2020). El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de las alteraciones en la vía metabólica del folato en la expresión de la fisura labial con o sin compromiso palatino y determinar el rol del ácido fólico en la prevención de esta malformación.

MATERIAL Y MÉTODO

Protocolo y registro

Se realizó una revisión sistemática de la literatura existente con relación al ácido fólico, folato y fisura labio palatina, durante junio del año 2021. El protocolo indicado a continuación se redactó utilizando elementos de informe para revisiones sistemáticas y protocolos de metaanálisis de PRISMA (Page *et al.*, 2021).

Crterios de elegibilidad, fuentes de información y estrategia de búsqueda

Dos investigadores realizaron de forma independiente la búsqueda, revisión y selección en las bases de datos PUBMED y EBSCO, utilizando los términos MeSH con filtros de idioma inglés y fecha de publicación entre los años 2015 y 2021. En la búsqueda, el primer revisor consideró sólo los términos MeSH, el segundo revisor consideró términos MeSH y conectores booleanos, para lograr diversificación en la literatura obtenida.

Selección de estudios

Se identificaron los estudios relevantes mediante la preselección en base a la lectura del título del artículo y resumen correspondiente. Se descartaron inmediatamente los estudios secundarios. Se eliminaron los artículos duplicados en las distintas bases de datos. Se recuperó el texto completo de cada artículo preseleccionado, los cuales fueron leídos por ambos revisores de manera independiente y sin interacción relacionada con la selección de los estudios. El registro de los estudios se realizó en un archivo Excel para cada uno de los revisores de forma independiente. Luego se recopilaron los estudios seleccionados por ambos revisores en un documento Excel.

La última revisión de la literatura previamente seleccionada aplicó la índice kappa simple (valor obtenido $K = 1$), que considera los parámetros incluye, excluye y dudoso, aplicados por cada investigador. Los artículos calificados como excluye deben mencionar el motivo de exclusión, por si hubiese existido desacuerdo entre los revisores sobre un estudio. En el caso de existir desacuerdo en su selección, o fueran calificados como dudoso para su elegibilidad, se realizaría un análisis en conjunto por los investigadores sobre el potencial del artículo para los fines de la presente revisión sistemática. En caso de no lograr acuerdo, se recurre a un mediador, correspondiente al tercer revisor.

Una vez terminada la selección por ambos revisores, se recopilaron los títulos de los artículos en una tabla de Excel, que permitió evaluar cuántos estudios aportó cada revisor, cuántos de estos estudios se repitieron en la búsqueda, y cuantos fueron seleccionados finalmente para la revisión sistemática.

Recopilación de datos relevantes

Cada revisor realizó una lectura exhaustiva de los estudios seleccionados, donde el análisis consideró ítems como identificación del artículo, diseño del estudio, método y participantes, desenlace, resultados, conclusiones de los autores del estudio y comentarios de los autores de la revisión (Tabla I). Una vez recopilada la información relevante de cada estudio, y luego de realizar el análisis, se presentaron los resultados en múltiples tablas que agrupan los datos según coincidencias.

Tabla I. Descripción de los artículos seleccionados para análisis texto completo.

Identificación del artículo	Diseño del estudio	Método y los participantes	Detalles de la intervención	Desenlace	Resultados	Conclusión de los autores del estudio	Comentarios de los autores de la revisión	Relación con la investigación
Título	Tipo de estudio	Descripción del tipo de participantes	Grupos de intervención y el número de participantes que lo componen	Variables medidas	Resumen del resultado por grupo de intervención	Conclusiones obtenidas por los autores del estudio	Comentarios de los revisores de los estudios	Influencia del ácido fólico en la incidencia de la fisura labial con o sin fisura palatina no síndrómica
Autores		Número de participantes	Intervención específica					
Año de publicación		Criterios diagnósticos de los participantes						

Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios seleccionados para esta revisión fue evaluado a través de la herramienta de evaluación de intervenciones ROBINS-I (Higgins *et al.*, 2023).

Análisis estadístico

Se utilizó la herramienta Revman 5.4 dependiente de la colaboración Cochrane para la realización de metaanálisis. Se usó como estimador de efecto el Odds Ratio, dada la naturaleza de los diseños de estudio incorporados. Se calculó mediante método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos aleatorios con un nivel de confianza del 95 %.

RESULTADOS

Selección de estudios

Los estudios considerados para la revisión corresponden a 12 artículos, 5 aportados por PUBMED, y 7 aportados por EBSCO. Los 12 estudios corresponden a casos- controles (Fig. 1).

Características de los estudios

De los 12 estudios seleccionados, 3 se evaluaron de forma cualitativa, Wang *et al.* (2018) que incluyó en su muestra 1908 casos trío parentales, Martinelli *et al.* (2016) analizó

169 casos y 260 de sus padres, y Marini *et al.* (2016) con 697 participantes, 330 casos y 367 controles.

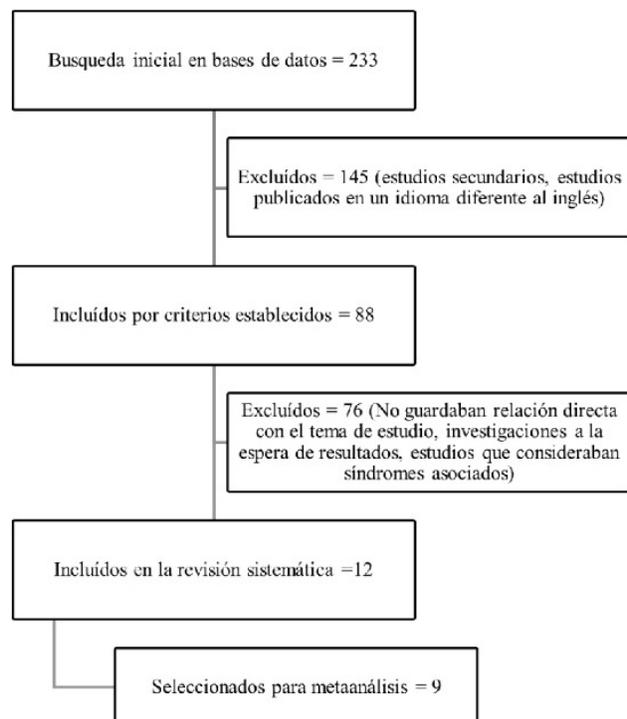


Fig. 2. Análisis de riesgo de sesgo individual basado en dominios.

Los 9 estudios restantes fueron incluidos en el metaanálisis, Marini *et al.* (2019) con 1544 participantes, 838 casos y 706 controles; Xavier *et al.* (2017) con una muestra

de 66 sujetos que incluía 48 casos y 16 controles; Karas *et al.* (2018) con 172 casos madre-hijo y 199 controles madre-hijo; Yuan *et al.* (2017) incluyó 56 participantes en su estudio, 48 casos y 8 controles; Gonseth *et al.* (2019) evaluó 182 sujetos, 92 casos y 90 controles; Mendonca (2020), con 318 participantes, 106 casos y 212 controles; Xu *et al.* (2021) con una muestra de 8877 sujetos, 807 casos y 8070 controles; Ramírez-Chau *et al.* (2016) con 456 participantes, 165 casos con 121 padres, y 291 controles, Soghani *et al.* (2017) con una muestra de 290 sujetos, 126 casos y 164 controles. La muestra total de casos y controles analizados corresponde a 15.194 participantes.

Una vez completada la tabla de análisis de datos se identificaron dos criterios generales y comunes en los estudios encontrados relacionados con la fisura labial con o sin compromiso palatino. Estos criterios permitieron agrupar a los artículos en dos grupos: Aquellos que analizan la presencia de alguna alteración genética en las vías del folato y su relación en la fisura labial con o sin compromiso palatino; y los que analizan la suplementación con ácido fólico en una etapa preconcepcional y primer trimestre de gestación, y la relación de esta suplementación con el rescate parcial o

total de la fisura labial con o sin compromiso palatino.

Riesgo de sesgo en los estudios

Cada estudio fue analizado individualmente a través del cuestionario ROBINS-I11. Los estudios que presentaron bajo riesgo de sesgo corresponden a: Yuan *et al.* (2017), Gonseth *et al.* (2019), Wang *et al.* (2018), Xu *et al.* (2021), Ramírez-Chau *et al.* (2016), Marini *et al.* (2016), Martinelli (2016), Soghani *et al.* (2017). Por otra parte, los estudios que presentaron riesgo de sesgo moderado corresponden a Xavier *et al.* (2017), con sesgo moderado en la clasificación de intervenciones, y Karas (2018) que presentó riesgo de sesgo moderado en la medición de resultados. Riesgo de sesgo crítico presentaron los estudios de Marini *et al.* (2019) y Mendonca (2020). El estudio de Marini *et al.* (2019) con riesgo crítico en los dominios de confusión, riesgo de sesgo moderado en la clasificación de intervenciones y en la medición de resultados. Mendonca (2020), con riesgo de sesgo crítico en la selección de los participantes y riesgo de sesgo moderado debido a desviaciones de las intervenciones previstas (Fig. 2).

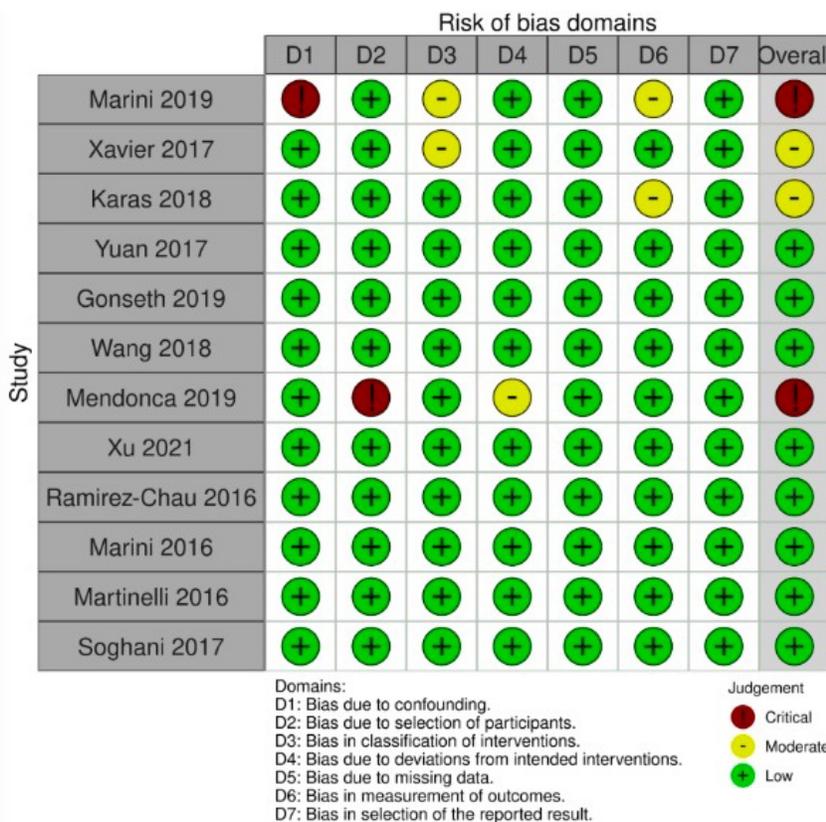


Fig. 1. Flujograma PRISMA para selección de estudios.

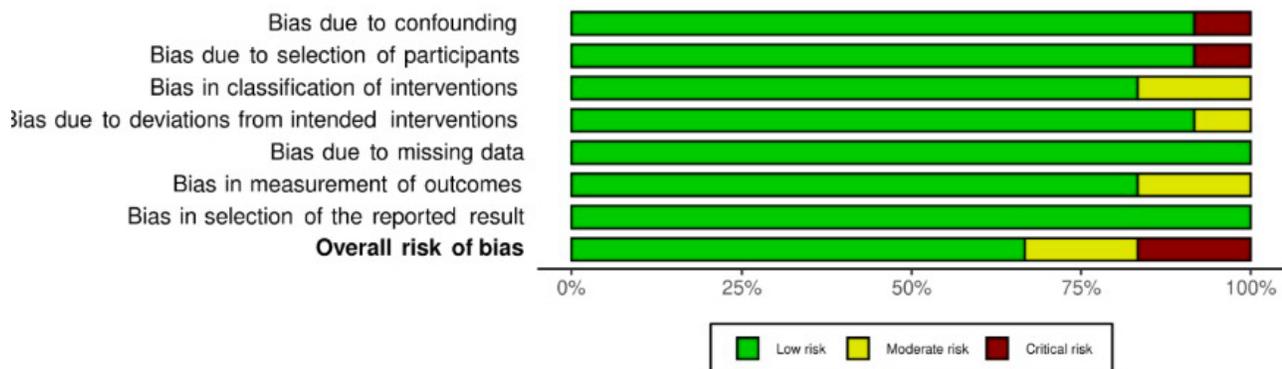


Fig. 3. Resumen del análisis de sesgo en porcentaje.

Alteración en la vía del folato y la fisura labial con o sin compromiso palatino

Martinelli *et al.* (2016) a partir del estudio del genoma de 169 casos de niños con fisura labial con o sin compromiso palatino identificaron que la alteración de MTHFR de la vía del folato se desarrollaba a partir de una mutación en el gen c.677C>T, que cuando se expresaba de forma heterocigota confería un riesgo de padecer fisura labial con o sin compromiso palatino de 0,53 (95 % C.I. 0,32–0,87) en heterocigotos y 0,59 (95 % CI 0,21–1,61) para homocigotos; sin embargo, la modesta muestra limita la representatividad del estudio. A partir del estudio de 456 casos y controles trío parental realizado en Chile por Ramírez-Chau *et al.* (2016), se concluyó que la variante c.677C>T está fuertemente asociada con la fisura labial con o sin compromiso palatino (OR 1,56: IC 1,09 - 2,25).

Karas *et al.* (2018) al analizar 172 casos madre-hijo y 199 controles sanos, identificaron como factores de riesgo de fisura labial con o sin compromiso palatino, la mutación de los genes de la vía del folato DHFR (OR 2,4, IC del 95 % 1,3–4,5), GNMT (OR 2.1 IC del 95 % 1,0 - 4,4).

Xavier *et al.* (2017) analizaron células cultivadas bajo deficiencia crónica de folato *in vitro*. A partir de este estudio, identificó tres biomarcadores de inestabilidad en el genoma: micronúcleos, puentes citoplasmáticos y brotes nucleares, los cuales se compararon con muestras celulares de fisura labial con o sin compromiso palatino y controles sin malformaciones o síndromes; concluyendo que los casos que presentaban la malformación presentaban 2,3 veces más biomarcadores de inestabilidad genética que los controles. Marini *et al.* (2019) aislaron el DNA genómico a partir de manchas de sangre seca de recién nacidos con fisura labiopalatina aislada, recién nacidos con fisura palatina aislada y contro-

les, con el fin de identificar variantes de codificación poco comunes y de riesgo para el desarrollo de fisura labial con o sin compromiso palatino en 30 genes relacionados con el metabolismo del folato. Se observaron mutaciones putativas con pérdida de función con mayor frecuencia en casos que en controles ($p=0,01$), particularmente encontrando dos genes directamente involucrados en la biosíntesis de metionina con una sobreabundancia de variantes alteradoras de proteínas en los casos en los genes MTRR ($p=0,06$) y BHMT ($p=0,3$).

Gonseth *et al.* (2019) examinaron muestras sanguíneas de recién nacidos previo a la fortificación dietaria obligatoria con ácido fólico en EE.UU, con el objetivo de testear la hipótesis de que el efecto protector del ácido fólico se manifiesta a través de modificaciones epigenéticas y si los cambios de metilación se encuentran o no asociados a fisura labial con o sin compromiso palatino. La muestra correspondía a 72 casos de bebés blancos hispanicos y 20 casos no hispanicos con fisura labial con o sin compromiso palatino, mientras que los controles correspondían a 69 bebés blancos no hispanicos y 19 bebés no hispanicos. Se observó una hipometilación extensa en el perfil epigenómico asociada a los casos de fisura labial con o sin compromiso palatino. De 319.253 CpGs, el 63,5 % tenían bajos niveles de metilación en los casos recién nacidos, y donde este perfil coincidía en ambos grupos étnicos. La región genética asociada a VTRNA2-1, un epialelo metaestable, fue la región más asociada a los casos, observándose hipometilada ($p = "0,14"$). A través de este estudio concluyeron que los cambios en la metilación del ADN asociados a fisura labial con o sin compromiso palatino, pueden explicar en parte el mecanismo por el cual las hendiduras orofaciales responden a los niveles maternos de folato (Wang *et al.*, 2018).

Wang *et al.* (2018) investigaron genes en la vía del folato a través de marcadores en una población de 1908 trios de padres-casos con fisura labial con o sin compromiso palatino. Se encontraron señales de interacción GenXGen en los marcadores de los genes BHMT/BHMT2 y el gen DMGDH, específicamente se observó la interacción más significativa entre rs13158309 (BHMT) y rs10514154 (DMGDH, $P = "1,45 \times 10^{-12}"$). Los resultados de este estudio indican que los marcadores encontrados en los genes anteriormente mencionados pueden influenciar el riesgo de fisura labial con o sin compromiso palatino a través de la potencial interacción epistática.

Suplementación con ácido fólico y el rescate de la fisura labial con o sin compromiso palatino

Un estudio desarrollado por Mendonca (2020) de 318 casos y controles en un hospital de Bangalore, India, encontró una asociación protectora estadísticamente significativa para el ácido fólico utilizado como suplemento alimenticio no combinado con otras vitaminas en el período periconcepcional y las fisuras labiales con o sin compromiso palatino (OR: 0,62, IC del 95 % 0,45-0,86). Otro hallazgo importante de este estudio descubrió que niveles altos de ácido fólico en la dieta dentro del primer trimestre de gestación, se asociaron con un riesgo reducido de padecer fisura labial con o sin compromiso palatino (OR ajustado: 0,98, IC del 95 %, 0,96-0,99) (Carinci *et al.*, 2019).

Yuan *et al.* (2017) desarrollaron un estudio de casos y controles en ratas, donde se indujo a partir de la administración de TCDD la fisura labial con o sin compromiso palatino. La malformación se expresó de forma fenotípica y se evaluó el rescate parcial o total de la fisura a partir de ácido fólico administrado individualmente y en combinación con naftoflavona. El estudio determinó que la administración de ácido fólico combinada con naftoflavona puede conducir a una fusión completa y normal del paladar y labio (Gonseth *et al.*, 2019). Un estudio prospectivo realizado por Xu *et al.* (2021) concluyó que el consumo de suplemento de ácido fólico no combinado con otras vitaminas, mantenido en el período periconcepcional y los tres primeros meses de embarazo, se asoció con un riesgo reducido de fisura labial con o sin compromiso palatino. A partir del análisis de 8877 casos y controles se presenta evidencia significativa de la importancia del ácido fólico utilizado como suplemento, previo y durante la primera etapa de embarazo (Xu *et al.*, 2021).

Síntesis cualitativa de los estudios

Tres estudios fueron considerados para una revisión cualitativa (Tabla II) Wang *et al.* (2018), quienes investigaron genes de la vía del folato para aclarar su influencia en el riesgo de fisura labial con o sin compromiso palatino, considerando la interacción gen X gen; Marini *et al.* (2016) que busca relacionar variantes de genes de la vía del folato con la fisura labial con o sin compromiso palatino, y Martinelli

Tabla II. Resumen de estudios analizados de forma cualitativa.

Autor	Objetivo del estudio	Gen analizado	Conclusión
Wang <i>et al.</i> , 2018.	Investigar genes en la vía del folato para aclarar aún más su posible influencia en el riesgo de fisura labial con o sin compromiso palatino considerando la interacción gen-gen (G x G).	BHMT/BHMT2 DMGDH	Se encontró interacción potencial G x G para el análisis de asociación genética con la fisura labial con o sin compromiso palatino en los genes BHMT / BHMT2 y DMGDH.
Marini <i>et al.</i> , 2016.	Relacionar variantes de los genes de la vía del folato con la fisura labial con o sin compromiso palatino.	BHMT/BHMT2 DMGDH	Se concluye que existe relación entre los polimorfismos de los genes estudiados y la fisura labial con o sin compromiso palatino.
Martinelli <i>et al.</i> , 2016.	Replicar estudios previos que informan evidencia de asociación entre polimorfismos de genes de la vía del folato y la ocurrencia de fisura labial con o sin compromiso palatino.	MTHFR TCN2 CBS	Existe asociación potencial entre la alteración genética de MTHFR y la fisura labial con o sin compromiso palatino. No se encontró asociación entre TCN2 y CBS con la malformación.

(2016), que evalúa la asociación de polimorfismo de genes de la vía del folato con la presencia de esta malformación. En estos estudios se encontró asociación en los tres estudios entre la malformación y las desregulaciones en los genes BHMT/BHMT2, DMGDH, MTHFR

a. Síntesis cuantitativa de los estudios

La síntesis de datos cuantitativos se realizó a partir de la técnica de metaanálisis, evaluando los estudios divididos en dos grupos, los que analizan la presencia de alguna alteración genética en las vías del folato y los que analizan la suplementación con ácido fólico en una etapa preconcepcional y primer trimestre de gestación.

La síntesis de estudios que analizan la alteración genética en las vías del folato obtenidos por Ramírez-Chau *et al.* (2016), Xavier *et al.* (2017), Soghani *et al.* (2017), Karas *et al.* (2018) y Gonseth *et al.* (2019), apuntan a que podría existir una asociación negativa entre la presencia de mutaciones en la vía del folato y la manifestación de fisura labial con o sin compromiso palatino, con un estimador global de 2.58 y estadísticamente significativo (Fig. 4).

Se sintetizaron los resultados de los estudios que analizan la suplementación con ácido fólico, obtenidos por Xu *et al.* (2017), Yuan *et al.* (2017) y Mendonca (2020). Estos señalan la existencia de evidencia favorable para la suplementación con ácido fólico como factor protector, con un estimador puntual de 0.43 y estadísticamente significativo (Fig. 5).

DISCUSIÓN

En este estudio se adoptó un enfoque descriptivo y analítico de la literatura actual, donde se encontró una relación significativa entre la aparición de alteraciones genéticas de la vía del folato y la presencia de fisura labial con o sin compromiso palatino, y una relación preventiva y protectora e incluso de rescate de esta malformación cuando existe consumo de ácido fólico como suplemento en etapas pre concepcionales y primer trimestre de embarazo.

Los resultados obtenidos a través de los estudios analizados indican que mutaciones en genes claves en el metabolismo del folato, así como otros cambios genéticos debido a un déficit de este, conferirá riesgo de desarrollar fisuras

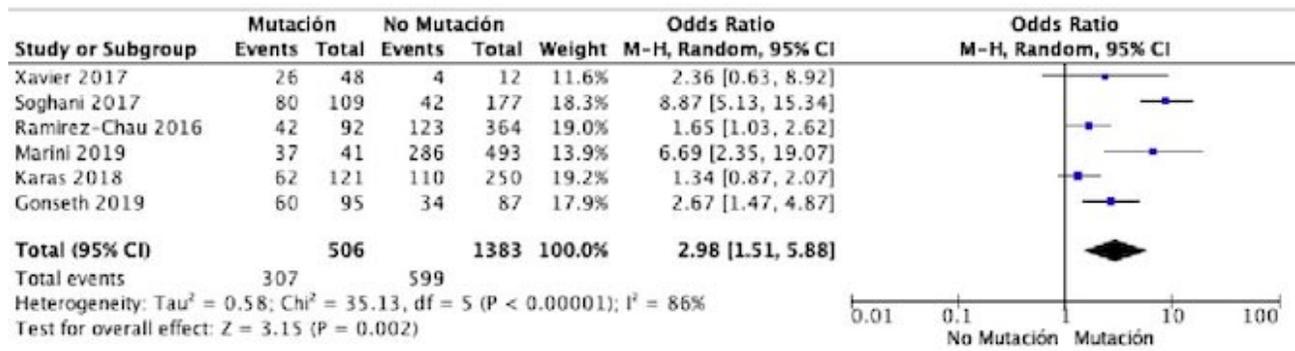


Fig. 4. Resultados del meta-análisis para evaluar el rol de la presencia de alteraciones genéticas de vía del folato en el desarrollo de fisura labial con o sin compromiso palatino.

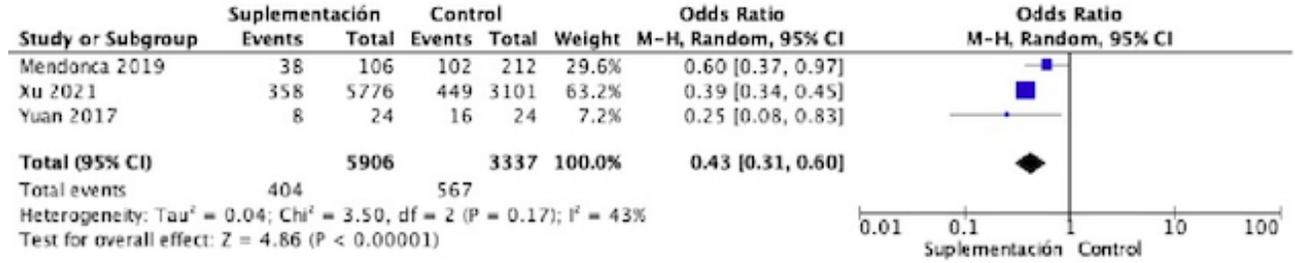


Fig. 5. Resultados del meta-análisis para evaluar la acción de la suplementación con ácido fólico en periodo de pre concepcional y primer trimestre de embarazo vs grupo control.

labiopalatinas con o sin compromiso palatino, no sindrómicas. Varios estudios coinciden en señalar a los siguientes genes como posibles factores de riesgo de esta malformación, cuando se encuentra algún tipo de polimorfismo en ellos; MTHFR, MTRR, BHMT/BHMT2 y DMGDH (Marini *et al.*, 2016; 2019; Babai & Irving, 2023).

Los resultados postulan que la suplementación con ácido fólico en el periodo periconcepcional, particularmente el primer trimestre, lograría tener un efecto protector sobre el riesgo de desarrollar fisura labial con o sin compromiso palatino. El papel que cumple el ácido fólico en los procesos de división celular y regulación génica tiene gran relevancia, por lo que nos insta a buscar mayor evidencia de cómo utilizar la suplementación con esta vitamina para la prevención y eventual rescate de la fisura labial con o sin compromiso palatino (Aycart *et al.*, 2023; Darjazini *et al.*, 2023; Gershater *et al.*, 2023; Hattori *et al.*, 2023; Yusof *et al.*, 2023) La mayoría de los estudios analizados presentaban un número limitado de participantes. Sin embargo, estos estudios con resultados y conclusiones similares fueron realizados en diferentes poblaciones y diferentes partes del mundo. Es importante considerar la variabilidad de los resultados del metaanálisis. Esto puede deberse a que se mezclan exposiciones con distinto nivel de impacto, por lo que el resultado es dicotómico.

CONCLUSIÓN

El ácido fólico y sus vías metabólicas parecen jugar un papel importante en la fisura labial con o sin compromiso palatino no sindrómico. La evidencia sugiere que la suplementación con ácido fólico actúa como factor protector y rescatador de esta malformación. Por lo que, la suplementación con ácido fólico y la vía metabólica del folato es un elemento a considerar en la prevención y manifestación de esta malformación por su protagonismo en los procesos de división celular y expresión génica.

Futuras investigaciones deben considerar una muestra amplia y étnicamente variada para evaluar la presencia de alteraciones genéticas, así como métodos homogéneos para medir la exposición al ácido fólico y la relevancia de las alteraciones de la vía del folato en casos de fisura labial y/o labiopalatinas.

Contribuciones de los autores: Conceptualización: Igna-

cio Olivares Unamuno, Alexis Bustos Ponce; Curación de datos: Andrea Riffo Astete, Catalina Torres Parraguez; Análisis formal: Ignacio Olivares Unamuno, Andrea Riffo Astete, Catalina Torres Parraguez Supervisión: Ignacio Olivares Unamuno, Ignacio Sanino Zavala, Rodrigo Quitral Argandoña, Alexis Bustos Ponce; Investigación: Andrea Riffo Astete, Catalina Torres Parraguez, Ignacio Sanino Zavala
Metodología: Andrea Riffo Astete, Catalina Torres Parraguez, Rodrigo Quitral Argandoña; Redacción – borrador original: Ignacio Olivares Unamuno, Andrea Riffo Astete, Catalina Torres Parraguez; Redacción – revisión y edición: Ignacio Sanino Zavala, Rodrigo Quitral Argandoña, Alexis Bustos Ponce.

Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni haber recibido financiamiento para realizar el presente estudio.

Fuente de Financiamiento: Esta investigación no recibió financiamiento externo.

OLIVARES UIA, RIFFO AAI, TORRES PCA, SANINO ZIA, QUITRAL ARA, BUSTOS PAP. Influence of folate pathways on non-syndromic cleft lip and palate. A systematic review. *Craniofac Res.* 2024; 3(2):94-102.

ABSTRACT: The cleft lip and palate is a congenital malformation of multifactorial etiology, with high prevalence worldwide. Supplementation with folic acid could play an important role in the prevention and rescue of the expression of cleft lip with or without palatal involvement when it is consumed in preconception and early stages of pregnancy. The objective of this study was to evaluate the influence of the alteration of the folate pathway and folic acid supplementation on the incidence of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. A systematic review was carried out from 12 articles that correspond to primary studies between the years 2015 and 2021, retrieved from the EBSCO and PUBMED databases, subjected to pre-selection and selection stages through the application of inclusion and exclusion criteria. The alteration in the folate pathway could behave as a risk factor for cleft lip with or without palatal involvement (OR = 2.98; 95 % CI[1.5 - 5.9]; I² = 43 %; p < 0.00001), while folic acid supplementation would behave as a protective factor (OR = 0.43; 95 % CI[0.3 - 0.6]; I² = 86 %; p = 0.002). The studies indicate that folic acid could be relevant in the prevention and rescue of non-syndromic cleft lips with or without cleft palate. Due to the small sample size of the studies, the evidence remains limited.

KEY WORDS: Folic Acid, cleft Lip, cleft Palate.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aycart MA, Caterson EJ. Advances in cleft lip and palate surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(11):1932. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59111932>
- Babai A, Irving M. Orofacial clefts: Genetics of cleft lip and palate. *Genes (Basel)*. 2023; 14(8):1603. <http://dx.doi.org/10.3390/genes14081603>
- Carinci F, Palmieri A, Scapoli L, Cura F, Borelli F, Morselli PG, Nouri N, Abdali H, Gianni AB, Russillo A, Docimo R, Martinelli M. Non-syndromic cleft palate: Association analysis on three gene polymorphisms of the folate pathway in Asian and Italian populations. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019; 33:2058738419858572. <http://dx.doi.org/10.1177/2058738419858572>
- Carlson BM. *Embriología Humana Y Biología del Desarrollo*. 6th ed. Elsevier; 2019.
- Chiego DJ Jr, editor. *Principios de Histología y Embriología Bucal*. Elsevier Health Sciences; 2014.
- Darjazini Nahas L, Hmadieh M, Audeh M, Yousfan A, Almasri IA, Martini N. Cleft lip and palate risk factors among otorhinolaryngology: Head and neck surgery patients in two hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(42):e34419. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000034419>
- Ebadifar A, KhorramKhorshid HR, Kamali K, Salehi Zeinabadi M, Khoshbakht T, Ameli N. Maternal supplementary folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and the risk of orofacial cleft in Iranian children. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2015; 7(2):80-4. PMID: 26140186
- Gershater E, Liu Y, Xue B, Shin MK, Koo H, Zheng Z, Li C. Characterizing the microbiota of cleft lip and palate patients: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Apr 18; 13:1159455. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1159455>
- Gonseth S, Shaw GM, Roy R, Segal MR, Asrani K, Rine J, Wiemels J, Marini NJ. Epigenomic profiling of newborns with isolated orofacial clefts reveals widespread DNA methylation changes and implicates metastable epiallele regions in disease risk. *Epigenetics*. 2019; 14(2):198-213. <http://dx.doi.org/10.1080/15592294.2019.1581591>
- Hattori Y, Pai BC, Saito T, Chou PY, Lu TC, Chang CS, Chen YR, Lo LJ. Long-term treatment outcome of patients with complete bilateral cleft lip and palate: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2023; 109(6):1656-67. <http://dx.doi.org/10.1097/jvs.0000000000000406>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)*. Cochrane, 2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
- Karas Kuzelicki N, Smid A, Kek T, Eberlinc A, Gersak K, Mlinaric-Rascan I. Common polymorphism in the glycine N-methyltransferase gene as a novel risk factor for cleft lip with or without cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 47(11):1381-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2018.06.001>
- Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI, editors. Stevens Y Lowe. *Histología Humana*. 5th ed. Elsevier; 2020.
- Marini NJ, Asrani K, Yang W, Rine J, Shaw GM. Accumulation of rare coding variants in genes implicated in risk of human cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(7):1260-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61183>
- Marini NJ, Yang W, Asrani K, Witte JS, Rine J, Lammer EJ, Shaw GM. Sequence variation in folate pathway genes and risks of human cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(11):2777-2787. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.37874>
- Martinelli M, Girardi A, Cura F, Nouri N, Pinto V, Carinci F, Morselli PG, Salehi M, Scapoli L. Non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Asian populations: Association analysis on three gene polymorphisms of the folate pathway. *Arch Oral Biol*. 2016; 61:79-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.10.019>
- Mendonca VJ. Maternal folic acid intake and risk of nonsyndromic orofacial clefts: A hospital-based case-control study in Bangalore, India. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020; 57(6):678-86. <http://dx.doi.org/10.1177/1055665619893214>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:71. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Ramírez-Chau C, Blanco R, Colombo A, Pardo R, Suazo J. MTHFR c.677C>T is a risk factor for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Chile. *Oral Dis*. 2016; 22(7):703-8. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12533>
- Soghani B, Ebadifar A, Khorram Khorshid HR, Kamali K, Hamed R, Aghakhani Moghadam F. The study of association between reduced folate carrier 1 (RFC1) polymorphism and non-syndromic cleft lip/palate in Iranian population. *Bioimpacts*. 2017; 7(4):263-8. <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2017.31>
- Wang P, Wu T, Schwender H, Wang H, Shi B, Wang ZQ, Yuan Y, Liu DJ, Wang MY, Li J, Zhou ZB, Zhu HP, Beaty TH. Evidence of interaction between genes in the folate/homocysteine metabolic pathway in controlling risk of non-syndromic oral cleft. *Oral Dis*. 2018; 24(5):820-8. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12831>
- Xavier LA da C, Bezerra JF, de Rezende AA, Oliveira RA de C, Dalmolin RJS, do Amaral VS. Analysis of genome instability biomarkers in children with non-syndromic orofacial clefts. *Mutagenesis*. 2017; 32(2):313-21. <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/gew068>
- Xu W, Yi L, Deng C, Zhao Z, Ran L, Ren Z, Zhao S, Zhou T, Zhang G, Liu H, Dai L. Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Sci Rep*. 2021; 11(1):12316. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-91825-9>
- Yuan X, He X, Zhang X, Liu C, Wang C, Qiu L, Pu W, Fu Y. Comparative study of folic acid and a-naphthoflavone on reducing tcdd-induced cleft palate in fetal mice. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017; 54(2):216-22. <http://dx.doi.org/10.1597/15-211>
- Yusof MS, Mohd Ibrahim H. The impact of cleft lip and palate on the quality of life of young children: A scoping review. *Med J Malaysia*. 2023; 78(2):250-8.