



Epidemiología y factores de riesgo en pacientes con hendiduras orales en poblaciones colombianas ubicadas a una altitud superior a los 2000 metros sobre el nivel del mar

Epidemiology and risk factors in patients with oral clefts, in Colombian populations located above 2000 meters over sea level

Juan Camilo García-Reyes, MD* ; Mario Andrés Caro, MD*; Pablo Vega, MD**; Juan Camilo Ospina, MD* *; Ignacio Garante, MD*

RESUMEN

Objetivos: Identificar el perfil epidemiológico y factores de riesgo para el desarrollo de labio hendido con o sin paladar hendido y de paladar hendido en población colombiana que vive a alturas mayores de 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm).

* Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

** Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia:

Ignacio Zarante
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7 #40-62 Edificio 32, Bogotá, Colombia, Sur América
izarante@javeriana.edu.co

Recibido: 13-XII-2008

Aprobado: 2-II-2009

Material y métodos: *El presente es un estudio de casos y controles. Obtuvimos información de 6 hospitales en el periodo de tiempo entre el año 2001 y 2006. Analizamos la lateralidad y presentación por sexo de las malformaciones, también diferentes variables maternas, neonatales y familiares como factores de riesgo para el desarrollo de hendiduras.*

Resultados: *Encontramos 37 casos no sindrómicos de labio hendido con o sin paladar y 13 de paladar hendido, recolectamos información de 137 y 52 controles respectivamente. En ambas entidades la lateralidad, presentación por sexo, peso al nacer y edad gestacional concuerdan con lo descrito en la literatura para poblaciones a menos de 2000 msnm. El uso prenatal de ácido fólico produjo un aumento del riesgo de labio hendido con o sin paladar.*

Conclusión: *El perfil epidemiológico en poblaciones que viven a una altura mayor a 2000 msnm del labio hendido con o sin compromiso del paladar y del paladar hendido es similar al observado en poblaciones a nivel del mar. Se requieren estudios adicionales que evalúen si el labio hendido con o sin compromiso del paladar se asocia al uso de ácido fólico prenatal. La altura al nivel del mar puede ser un factor ambiental importante que ocasione el desarrollo de paladar hendido.*

Palabras clave: *labio hendido, paladar hendido, epidemiología, ECLAMC.*

ABSTRACT

Objectives: *Identify the epidemiology and risk factors for the development of cleft lip with or without palate involvement and of cleft palate in the Colombian population that live 2000 meters or more above sea level.*

Materials and methods: *This is a case/control study. We gathered our data from 6 hospitals during the period from 2001 to 2006. Laterality and sex predominance of both malformations were evaluated. We analyzed whether different maternal, neonatal, and family variables were risk factors for the development of facial clefts. Quantitative variables were analyzed using t Student test, with a confidence interval of 95%. Qualitative variables were analyzed using Odds Ratio with a confidence interval of 95%.*

Results: *We found 37 non- syndromic cases of cleft lip with or without palate involvement, and 13 cases of cleft palate. Data was also gathered from 137 and 52 controls, respectively. The laterality, sex predominance, birth weight, and gestational age match with the reports found in the literature for populations living 2000 or less meters below sea level. Prenatal folic acid use increased the risk of cleft lip with or without palate.*

Conclusion: *The epidemiologic profile from populations living 2000 meters or more above sea level for cleft lip with or without palate involvement, and cleft palate is similar to the profile of populations living at sea level. Further studies are warranted to determine whether there is an association between prenatal folic acid use and cleft lip with or without palate involvement. Height above sea level might be an important environmental factor in the development of cleft palate.*

Key words: *cleft lip, cleft palate, epidemiology, ECLAMC.*

INTRODUCCIÓN

Las hendiduras orales (labio hendido con o sin paladar hendido [LH±P] y paladar hendido [PH]) se encuentran entre las malformaciones congénitas más comunes en humanos, con una incidencia que varía entre diferentes razas, siendo de 1 en 1000 en población caucásica, de 1.3 a 1.87 en población asiática, de 0.41 en población de origen africano y de 1.54 en Colombia (1-9). Su prevalencia varía según la altura sobre el nivel del mar, encontrando una prevalencia de 0.88/1000 a nivel del mar y de 1.69/1000 en poblaciones por encima de 2000 msnm (10).

El origen del LH±P y PH no sindrómicos es multifactorial, encontrándose una combinación entre causas genéticas y factores ambientales (6, 11, 12). Gran parte de las hendiduras se presentan como defectos aislados sin ser parte de algún síndrome, aunque en la base de datos del Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM) hay más de 400 entidades que se asocian con hendiduras. Varios estudios han mostrado que hay factores químicos que aumentan la incidencia de hendiduras faciales (consumo de cigarrillo, alcohol, medicación anticonvulsivante y exposición a solventes industriales) y factores químicos que disminuyen su prevalencia como el ácido fólico preconcepcional (13-18). Sin embargo, no se ha aislado alguna sustancia química que se asocie definitivamente a estas entidades, ya que el nivel de asociación entre estas diferentes sustancias con hendiduras faciales es débil. También se ha observado que hay una carga familiar que predispone al desarrollo de LH±P y PH (7, 19, 20).

El LH±P no sindrómico es una entidad diferente tanto etiológicamente como epidemiológicamente del PH no sindrómico (7, 11, 12, 21). El desarrollo de estas entidades ocurre en la cuarta semana de vida intrauterina cuando las células de la cresta neural migran y se combinan con el mesodermo para formar el primordio facial. Durante la quinta a sexta semana ocurre el crecimiento medial de las prominencias maxilares (las cuales derivan del primer arco braquial), produciendo como consecuencia la fusión de la prominencia nasal medial con las prominencias maxilares para formar el labio superior y la premaxila. Un error en este proceso de fusión trae como resultado el desarrollo de LH±P (7).

La formación del paladar secundario (la porción del paladar que se encuentra posterior al foramen de los incisivos) se produce siguiendo la formación del paladar primario. El paladar secundario se forma por la fusión de dos crecimientos de las prominencias maxilares, conocidos como las crestas palatinas. Las crestas palatinas aparecen durante la sexta semana asumiendo una posición vertical en la parte inferior de la boca, a ambos lados de la lengua. En la séptima semana

las crestas palatinas se elevan y asumen una posición horizontal, uniéndose entre sí y cerrando el paladar secundario. Esta fusión comienza en la parte anterior del paladar secundario, es decir, en la parte posterior al foramen de los incisivos y progresa en dirección posterior, cerrándose completamente en la semana doce. Una alteración en la formación del paladar secundario da origen al PH (7).

La razón por la que decidimos realizar este estudio es para poder detectar la presencia de factores que predispongan al desarrollo de estas dos entidades que causan un gran impacto en la calidad de vida y en la morbilidad de población colombiana que vive por encima de los 2000 msnm (10).

MATERIAL Y MÉTODOS

El Instituto de Genética Humana, de la Pontificia Universidad Javeriana, hace parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Obtuvimos datos de todos los recién nacidos vivos o mortinatos, con un peso =500 gramos que presentaron malformaciones congénitas mayores o menores. Adicionalmente, por cada caso de malformación se recolectaron los datos del siguiente recién nacido vivo sano del mismo sexo. Se incluyeron 6 hospitales: 4 ubicados en la ciudad de Bogotá, ubicada a 2700 msnm, 1 en la ciudad de Manizales, ubicada a 2160 msnm y 1 en el municipio de Ubaté, a 2556 msnm. El periodo de tiempo analizado fue entre los años 2001 a 2006.

Incluimos todos los pacientes con diagnóstico de LH±P y PH no sindrómicos, se excluyeron los pacientes con LH±P y LH asociados a una o más malformaciones mayores encontradas en otros órganos. Evaluamos la lateralidad de las malformaciones, clasificándolas en derecha, izquierda y bilateral. Las variables analizadas como posibles factores de riesgo fueron las siguientes: edad materna, paridad, edad gestacional, peso al nacer, signos y síntomas maternos, enfermedades maternas agudas y crónicas, factores físicos (traumas, exposición a la radiación o a químicos), hábito de fumar, beber o consumir drogas durante el embarazo, uso de medicamentos en el embarazo, presentación del parto, antecedentes de abortos y embarazo de alto riesgo.

Análisis estadístico

Las variables interválicas/proporcionales fueron analizadas utilizando la prueba t de Student; utilizando un corte para la significación estadística de $p < 0.05$. Las variables categóricas se compararon utilizando la razón de ventajas ("Odds Ratio": OR) con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Entre los años 2001 y 2006, se encontraron 51 casos de LH±P, se excluyeron 14 casos (27.4%) por presentar asociación con otras malformaciones, por lo que se consideraron LH±P asociados a alteraciones sindrómicas, quedando 37 casos no sindrómicos. Para el grupo control recolectamos información de 137 recién nacidos sanos, obteniendo una relación casos / controles de 1:3.7.

De los 37 casos de LH±P, 8 casos (21,62%) fueron labios leporinos sin compromiso del paladar y 29 casos (78,37%) tuvieron compromiso del paladar. Además, un caso (3,70%) se presentó con sinequias de párpados superiores e inferiores en ojo izquierdo, otro caso (3.70%), presentó talipes (sin obtenerse información sobre su lateralidad) y finalmente un tercer caso (3,70%) presentó orejas de implantación baja, talipes, clinodactilia y pliegue palmar único. La lateralidad del LH±P fue de predominio izquierdo, encontrándose 12 casos (34,43%), 8 (21,62%) del lado derecho, 8 (21,62%) bilaterales y 3 casos (8,1%) cuya presentación fue medial. No se pudo obtener información acerca de la lateralidad del LH±P en 6 casos. La presentación por sexo fue de 24 casos (64,86%) hombres y 13 (35,13%) mujeres.

El análisis de las variables cuantitativas y cualitativas estudiadas para LH±P puede observarse en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Encontramos 15 casos de PH, se excluyeron dos casos (13,3%) debido a que estaban asociados a múltiples malformaciones, por lo que se consideraron sindrómicos. Para el grupo control recolectamos información de 52 recién nacidos sanos, para una relación casos/controles de 1:3.9.

En el grupo de pacientes con PH un caso (7,69%) presentó blefarofimosis, otro micrognatia, otro apéndice preauricular y otro orejas de implantación baja. Sólo obtuvimos información acerca de la lateralidad del PH en un solo caso, el cual fue medial. La presentación por sexo del PH fue de predominio femenino, con 10 casos (76,92%) y 3 casos (23,07%) de sexo masculino.

Al sumar los casos LH±P y LH obtuvimos 27 casos de sexo masculino y 23 de sexo femenino, obteniendo una relación hombre/mujer de 1.17:1.

El análisis de las variables cuantitativas y cualitativas estudiadas para PH se encuentra en las Tablas 3 y 4 respectivamente.

Tabla 1
Comparación de las variables cuantitativas entre casos de LH±P y controles

Variable	Casos n=37		Controles n=137		pt
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Peso al nacer (g)	2602.67	± 714.70	2994.45	± 510.80	<0,0001
Edad materna	26.79	± 5.17	26.20	± 5.11	>0.05
Paridad	2.28	± 1.19	2.05	± 1.29	>0.05
Edad gestacional	36.90	± 3.63	38.20	± 2.00	0,0036

D.E.= Desviación estándar
† Prueba t de Student

Tabla 2
Comparación de variables cualitativas entre casos de LH±P y controles

Variable	Casos n=37		Controles n=137		OR [IC 95%]
	Sí	No	Sí	No	
Consumo de medicamentos durante el embarazo	32	5	111	26	1,50 [0,53, 4,22]
Sulfato ferroso	16	21	41	96	1,78 [0,85, 3,76]
Ácido fólico	15	22	27	110	2,78 [1,27, 6,06]†
Calcio	5	32	24	113	0,74 [0,26, 2,08]
Acetaminofén	7	30	20	117	1,37 [0,53, 3,53]
Metronidazol óvulos	4	33	21	116	0,67 [0,21, 2,09]
Ampicilina	4	33	19	118	0,75 [0,24, 2,37]
Enfermedades agudas durante el embarazo	20	17	77	60	0,92 [0,44, 1,90]
Vaginosis	12	25	34	103	1,45 [0,66, 3,20]
Infección de vías urinarias	6	31	37	100	0,52 [0,20, 1,36]
Rinofaringitis viral	3	34	5	132	2,33 [0,53, 10,23]
Amenaza de parto pretérmino	1	36	5	132	0,73 [0,08, 6,48]
Enfermedades crónicas durante el embarazo	1	36	11	126	0,32 [0,04, 2,55]
Signos y síntomas durante el embarazo	15	22	60	77	0,88 [0,42, 1,83]
Vómito	9	28	30	107	1,15 [0,49, 2,69]
Náuseas	4	33	30	107	0,43 [0,14, 1,32]
Cefalea	9	28	22	115	1,68 [0,70, 4,05]
Antecedente familiar de malformación*	10	23	17	120	3,07 [1,25, 7,55]†
Antecedente familiar de LH±P*	7	26	2	135	18,17 [3,57, 92,44]†
Factor de riesgo en el embarazo	5	32	26	111	0,67 [0,24, 1,88]
Embarazo múltiple*	1	32	6	131	0,68 [0,08, 5,87]
Metrorragia	5	32	23	114	0,77 [0,27, 2,20]
Presentación cefálica*	30	4	129	7	0,41 [0,11, 1,48]
Nacimiento por cesárea *	19	16	46	90	2,32 [1,09, 4,94]†
Fumar durante el embarazo*	4	29	7	119	2,34 [0,64, 8,55]
Consumo de alcohol durante el embarazo*	2	31	0	4	N/A
Uso de drogas ilícitas durante el embarazo	0	37	0	137	N/A

* No se obtuvo información en todos los casos y/o controles.

† Asociación estadísticamente significativa.

N/A: No se calcula por tamaño pequeño de muestra.

Tabla 1
Comparación de las variables cuantitativas entre casos de LH±P y controles

Variable	Casos n=13		Controles n=152		pt
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Peso al nacer (g)	2421.23	± 762.13	2940	± 589.23	0.003
Edad materna	29	± 7.36	25.92	± 5.93	>0.05
Paridad	2.23	± 0.92	2.01	± 1.11	>0.05
Edad gestacional en semanas	35.84	± 4.73	38.34	± 1.41	0.04

D.E.= Desviación estándar

† Prueba t de Student

Tabla 2
Comparación de variables cualitativas entre casos de LH±P y controles

Variable	Casos n=13		Controles n=52		OR [IC 95%]
	Sí	No	Sí	No	
Consumo de medicamentos durante el embarazo	9	4	48	4	0,19 [0,04, 0,89]†
Sulfato ferroso	3	10	24	28	0,35 [0,09, 1,42]
Ácido fólico	2	11	14	38	0,49 [0,10, 2,51]
Ampicilina	1	12	15	37	0,21 [0,02, 1,72]
Acetaminofén	2	11	9	43	0,87 [0,16, 4,61]
Metronidazol óvulos	2	11	6	46	1,39 [0,25, 7,86]
Enfermedades agudas durante el embarazo	8	5	37	15	0,65 [0,18, 2,31]
Infección de vías urinarias	2	11	19	33	0,32 [0,06, 1,58]
Vaginosis	5	8	7	45	4,02 [1,02, 15,85]†
Preeclampsia	1	12	1	51	4,25 [0,25, 72,91]
Enfermedades crónicas durante el embarazo	1	12	2	50	2,08 [0,17, 24,92]
Signos y síntomas durante el embarazo	3	10	20	32	0,48 [0,12, 1,96]
Cefalea	2	11	8	44	1,00 [0,19, 5,39]
Vómito	1	12	8	44	0,46 [0,05, 4,03]
Antecedente familiar de malformación*	1	12	7	45	0,54 [0,06, 4,79]
Factor de riesgo en el embarazo	6	7	9	43	4,10 [1,11, 15,11]†
Embarazo múltiple*	1	12	0	52	N/A
Metrorragia	0	13	5	47	N/A
Presentación cefálica*	12	1	49	2	0,49 [0,04, 5,86]

Continúa Tabla 2
Comparación de variables cualitativas entre casos de LH±P y controles

Variable	Casos n=13		Controles n=52		OR [IC 95%]	
	Sí	No	Sí	No		
Nacimiento por cesárea *		5	8	10	41	2,56 [0,69, 9,53]
Fumar durante el embarazo*		0	13	2	46	N/A
Consumo de alcohol durante el embarazo*		0	13	0	0	N/A
Uso de drogas ilícitas durante el embarazo		0	13	0	52	N/A

* No se obtuvo información en todos los casos y/o controles.

† Asociación estadísticamente significativa.

N/A: No se calcula por tamaño pequeño de muestra.

DISCUSIÓN

La cantidad de hendiduras en nuestro estudio fue de 20 casos de labio hendido con compromiso del paladar, 13 de PH y 8 de labio hendido sin compromiso del paladar, concordando con las observaciones realizadas en población australiana (21). En el caso de LH±P hay estudios que sugieren una severidad mayor de la malformación si hay compromiso del paladar (22, 23), en estos estudios también se menciona que el compromiso del paladar es más frecuente en zonas en las que la prevalencia de LH±P es alta, como en las poblaciones que analizamos que se encuentran a alturas superiores a los 2000 msnm (10).

Con respecto a la lateralidad del LH±P encontramos un mayor predominio del lado izquierdo, concordando con lo descrito en la literatura (5, 6, 24). Hubo una mayor cantidad de hombres afectados, concordando con observaciones previas en las que sugieren que el LH±P es más frecuente en el sexo masculino (19, 21, 25). No pudimos determinar la lateralidad de los casos de PH debido a falta de información en nuestra base de datos. La presentación del PH mostró un mayor predominio en el sexo femenino, concordando con lo observado en la población australiana (21). Al analizar la prevalencia por sexo de ambos tipos de hendidura sumada encontramos que había un leve predominio en el sexo masculino, concordando con lo descrito en Singapur (4).

Encontramos diferencias significativas para el desarrollo de LH±P con las variables peso al nacer y edad gestacional. La diferencia en el peso al nacer se ha observado previamente

en varios estudios (10, 26, 27). En nuestro estudio encontramos una diferencia significativamente menor en el peso al nacer de los casos de LH±P, a pesar de que la diferencia de peso fue significativa, el promedio de peso de los casos de LH±P no fue menor a 2500 g. Sugerimos realizar estudios adicionales para confirmar o descartar nuestros hallazgos con respecto al peso al nacer y la presencia de LH±P. El promedio de edad gestacional en los casos de LH±P fue considerablemente menor al de los controles, entrando dentro de la definición de parto pretérmino, este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura (11, 12).

No hubo diferencias significativas entre el consumo de medicamentos y el desarrollo de LH±P. Sin embargo, al analizar el uso de cada medicamento por separado encontramos que el uso prenatal de ácido fólico produjo un OR de 2,78 IC 95% [1,27, 6,06]. Este hallazgo no ha sido descrito previamente y es discordante con otros estudios en los que se observa una disminución en la prevalencia de hendiduras pero al usar ácido fólico en el periodo preconcepcional (14, 15). Es importante mencionar que la mayoría de las mujeres consume el ácido fólico durante el período prenatal por indicación del médico que lleva el control del embarazo, ya que esto hace parte del programa de control prenatal en Colombia. Como mencionamos anteriormente el LH±P se origina por una falta de fusión entre las prominencias maxilares y la prominencia nasal medial entre las semanas 5 a 6 (29, 44) y no consideramos que el ácido fólico prenatal produzca LH±P, ya que su uso empieza después de la formación del paladar por lo que no tendría por qué producir alteraciones en su formación.

Sugerimos la realización de nuevos estudios que evalúen si hay una diferencia entre el consumo de ácido fólico prenatal vs. consumo preconcepcional.

Encontramos que tener una historia familiar positiva de malformaciones se asocia con un aumento de LH±P en los hijos, OR=3.07 IC 95% [1.25, 7.55]. Debido a este hallazgo decidimos analizar si el tener antecedente familiar de LH±P aumentaba la prevalencia de esta enfermedad en la descendencia, encontrando un OR=18.17; IC 95% [3.57, 92.44], concordando con lo descrito en la literatura (4, 28, 23). La tendencia marcada a afectar familias sugiere que en el desarrollo de LH±P hay una carga genética importante (7, 17, 28, 29).

La atención del parto por cesárea se asoció con la presencia de LH±P con un OR de 2.32 IC 95% [1.09, 4.94]. No hemos encontrado esta diferencia descrita anteriormente en la literatura. Sin embargo, consideramos importante realizar nuevos estudios evaluando esta asociación y profundizando sobre cuáles fueron las razones para realizar la cesárea ya que en nuestro estudio el diagnóstico prenatal por ecografía no se encontró como causa de esta diferencia.

Al analizar la presentación por sexo del PH encontramos una mayor cantidad de mujeres afectadas (76,92%), concordando con lo encontrado en población europea (30). No encontramos diferencias significativas cuando analizamos si tener una historia familiar de cualquier malformación congénita o de PH se asociaba al desarrollo de PH en la descendencia, este hallazgo no es consistente con lo descrito en la literatura debido a que está descrita una mayor carga genética en el PH que en el LH±P (21). Este hecho podría sugerir que hay un impacto ambiental importante ocasionado por vivir a alturas mayores de 2000 msnm y el desarrollo de PH. Sugerimos la realización de estudios adicionales con un mayor tamaño de muestra para evaluar la importancia de este factor ambiental en el desarrollo del PH.

Los datos hallados al analizar la asociación entre PH y peso al nacer y edad gestacional son similares a lo descrito anteriormente para LH±P; sin embargo, en este caso la diferencia fue más marcada y es clínicamente útil, encontrando que el promedio de peso en los casos fue <2500 g y el promedio de edad gestacional < 37 semanas, entrando dentro de los rangos de bajo peso al nacer y parto pretérmino. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura para esta y otras malformaciones craneofaciales (10, 26, 27). El hecho de encontrar una diferencia significativa con menor peso al nacer y edad gestacional para los casos de LP±H y PH sugiere que ambas malformaciones ejercen una presión de selección debido a que pueden inducir directa o

indirectamente el trabajo de parto pretérmino y producir bajo peso al nacer.

Encontramos una asociación protectora entre el consumo de cualquier medicamento durante el embarazo y el desarrollo de PH. Al analizar específicamente cada medicamento utilizado no encontramos ninguna diferencia significativa, este hecho puede deberse a un tamaño de muestra pequeño que no permite detectar satisfactoriamente la presencia de diferencias estadísticamente significativas.

Encontramos una diferencia significativa entre presentar vaginosis durante el embarazo y el desarrollo de PH, esta diferencia es marginal y sería importante reevaluarla con un tamaño de muestra mayor. También encontramos una diferencia significativa entre tener un embarazo considerado de alto riesgo y el desarrollo de PH. Esta diferencia puede estar ocasionada por sesgos durante la recolección de la información por parte del evaluador al reportar con mayor frecuencia los factores de riesgo durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

El perfil epidemiológico en poblaciones que viven a una altura mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar del LH±P y del PH concuerda con las observaciones en poblaciones a nivel del mar. Sugerimos la realización de estudios adicionales que evalúen si efectivamente el LH±P se asocia al uso de ácido fólico prenatal, o si se trata de un fenómeno de confusión casado por otro factor. La altura al nivel del mar puede ser un factor ambiental importante que ocasione el desarrollo de PH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loretz W, Richards L. A Study of Cleft Lip And Cleft Palate Births in California, 1955. *Am J Public Health*. 1961; 51 (6): 873-877.
2. Cooper ME, Ratay JS, Marazita ML. Asian Oral-Facial Cleft Birth Prevalence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43 (5): 580-589.
3. Otero L, Gutiérrez S, Chaves M, Bermúdez L. Association of MSX1 with Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in a Colombian Population. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007; 44 (6): 653-656.
4. Tan KBL, Tan KH, Yeo GSH. Cleft Deformities in Singapore: a population-based series 1993-2002. *Singapore Med J*. 2008; 49 (9): 710-714.
5. Kim S, Kim WJ, Oh C, Kim J. Cleft lip and palate incidence among the live births in the republic of korea. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 49-52.
6. Arosarena OA. Cleft Lip and Palate. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007; 40: 27-60.

7. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004; 13 (1): 73-81
8. González BS, López ML, Rico MA, Garduño F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. *J Oral Sci.* 2008; 50 (2): 123-129.
9. Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala de pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: La responsabilidad de pediatras y neonatólogos. Registro de 54.397 nacimientos. *UCIN.* 2008; 8 (1): 88-92.
10. Castilla EE, López-Camelo JS, Campan H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999; 86: 9-14.
11. Chiquet BT, Lindral AC, Stal S, Mulliken JB, Moreno L, Arco-Burgos M, et al. CRISPLD2 : a novel NSCLP candidate gene. *Hum Mol Genet.* 2007; 16 (18): 2241-2248.
12. Cooper ME, Stone RA, Liu Y, Hu D, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000; 37 (3): 274-280.
13. Leite IG, Roma F, Koifman S. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18 (1): 17-31.
14. Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchel AA. Folic Acid Antagonists During Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med.* 2000; 343 (22): 1608-1614.
15. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Åbyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *Br Med J.* 2007; 334 (3).
16. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 775-785.
17. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A, et al. Orofacial Cleft Risk Is Increased with Maternal Smoking and Specific Detoxification-Gene Variants. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 76-90.
18. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *N Engl J Med.* 2001; 344 (15): 1132-1138.
19. Kot M, Kruk-Jeromini J. Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit.* 2007; 13 (5): 231-234.
20. Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, Meyer K, Fredriksen Å, Ueland PM, et al. Folate and One-Carbon Metabolism Gene Polymorphisms and Their Associations with Oral Facial Clefts. *Am J Med Genet.* 2008; 146 (4): 440-449.
21. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Hallyday J. An epidemiologic Study of Isolatec Cleft Lip, Palate, or Both in Victoria, Australia From 1983. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004; 41 (2): 185-194.
22. Sivertsen Å, Wilcox AJ, Skjærven R, Vindenes HA, Åbyholm F, Harville E, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *Br Med J.* 2008; 336: 432-434.
23. Harville E, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyho F. Cleft Lip and Palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol.* 2005; 162 (5): 448-453.
24. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. En Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment.* New York, NY: Oxford University Press, 2002; 127-158.
25. Sivertsen Å, Wilcox AJ, Johnson GE, Åbyholm F, Vindenes HA, Harville E, et al. Prevalence of major anatomic variations in oral clefts. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121 (2): 587-595.
26. Mossey PA, Davies JA, Little J. Prevention of Orofacial Clefts: Does Pregnancy Planning Have a Role? *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44 (3): 244-250.
27. Fraser GR, Calnan JS. Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parental age. *Arch Dis Child.* 1961; 36: 420-423.
28. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and Genetic Study in 207 Cases of Oral Clefts in Alsace, North-Eastern France. *F Med Genet.* 1991; 82: 325-329.
29. Brandalize APC, Bandinelli E, Borba JB, Félix TM, Roisenberg I, Schüler-Fancini L. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/palate in South Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (6): 787-791.
30. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2004; 26 (1): 7-16.
31. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ. Epidemiology of Cleft Palate in Europe: Implications for Genetic Research. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004; 41 (3): 244-249.

