

Factores maternos de riesgo en la aparición de fisuras del labio y del paladar en la región de Manzanillo (Cuba)

C.E. Zamora Linares

M. Sc. especialista de segundo grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor de Medicina Bucal. Universidad Médica de Granma. Hospital Pediátrico Universitario «Hermanos Cordové». Manzanillo (Cuba)

Resumen

Objetivo: Determinar los factores maternos de riesgo en la aparición de fisuras del labio y del paladar en la región de Manzanillo (Cuba).

Métodos: Estudio de casos y controles realizado en el Hospital Provincial «Hermanos Cordové» de Manzanillo. Se contempló el periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2010. Se obtuvo una muestra consecutiva de los expedientes clínicos de los pacientes con fisuras del labio y del paladar no sindrómicas, nacidos en ese periodo y radicados en el municipio (casos; n= 95). A cada caso se le asignaron dos controles, elegidos por conveniencia según los criterios de selección preestablecidos. Se realizó una entrevista a todas las madres de los casos y controles para determinar la prevalencia de los factores de riesgo. Los métodos de análisis utilizados fueron la prueba de la ji al cuadrado, la razón de posibilidades (RP) y sus intervalos de confianza del 95%. El test de Mantel-Haenszel se utilizó para el análisis estratificado de las variables.

Resultados: Los factores de riesgo encontrados fueron, por orden de magnitud, los siguientes: consumo de medicamentos (RP= 2,99), edad materna ≤ 20 años (RP= 2,78), fracaso en una gestación anterior (RP= 2,53), edad materna ≥ 35 años (RP= 2,50), hábito de fumar (RP= 2,49) y estrés (RP= 1,87).

Conclusiones: Los factores de riesgo determinados en el estudio se corresponden de manera general con los referidos en la bibliografía. El consumo de medicamentos durante el embarazo resultó ser el factor de riesgo más importante en esta población.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Fisuras del labio y del paladar, factores de riesgo, malformación congénita, niños

Abstract

Title: Maternal risk factors in the occurrence of cleft lip and palate in Manzanillo, Cuba

Objective: To determinate the maternal risk factors in the occurrence of cleft lip and palate in Manzanillo, Cuba.

Method: A case-control study to determinate the maternal risk factors in the occurrence of nonsyndromic cleft lip and palate was done at the "Hermanos Cordové" Paediatric Teaching Hospital in Manzanillo. A consecutive sample of clinical cards of patients attended between 1998 and 2010 was obtained from the Admission Department. Each case was matched with two controls following convenience criteria. The analysis methods were the squared Chi test, odds ratio and its 95% confidence intervals. The Mantel-Haenszel test was used to perform the stratified analysis of variables.

Results: The principal risk factors found, after its magnitude, were: medication during pregnancy (OR= 2.99), mother's age ≤ 20 years (OR= 2.78), failure in one previous pregnancy (OR= 2.53), mother's age ≥ 35 years (OR= 2.50), smoking (OR= 2.49) and stress (OR= 1.87).

Conclusions: The risk factors obtained in this study agree with literature. Medication during pregnancy was the most important.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cleft lip and palate, risk factors, congenital defect, children

Introducción

Las fisuras del labio y del paladar (FLP) están consideradas como una de las afecciones más graves entre todas las alteraciones patológicas de la región maxilofacial, pues son las únicas

que pueden afectar totalmente a la unidad morfofuncional donde se asientan, conocida como «aparato masticatorio». Las funciones afectadas en mayor grado por este efecto perjudicial son la masticación, la deglución, la audición y el lenguaje, así como la estética. La esfera psicosocial de las personas afecta-

das puede estar profundamente alterada y se convierte en un freno para su incorporación al ámbito social y productivo.

Al considerar los factores etiológicos que producen esta malformación, se ha podido comprobar que la herencia desempeña un papel importante, pues se manifiesta, según los distintos informes, en el 30-50% de los casos¹. Actualmente, diversas investigaciones en el campo de la genética y la biología molecular²⁻⁵ han comenzado a desentrañar los intrincados mecanismos que subyacen en la génesis de esta enfermedad. Por otra parte, se ha logrado establecer la posible relación entre varios factores biológicos y sociodemográficos y la probabilidad de nacimientos de niños con FLP⁶⁻¹⁰. Sin embargo, la cadena de causalidad en que pueden actuar estos factores de exposición es muy amplia y abarca varios niveles¹¹: molecular, individual, familiar y social.

Por esta razón, las diferentes referencias sobre el tema, aun cuando coinciden en la prevalencia de algunos factores de riesgo (FR) asociados a las FLP, en su conjunto no muestran un perfil homogéneo. La experiencia aportada por los estudios epidemiológicos también indica que, tanto en las poblaciones como en las subpoblaciones, y aun dentro de los grupos más pequeños, la respuesta a los mismos FR cambia ampliamente entre los individuos¹¹. Por tal motivo se considera que el riesgo como criterio epidemiológico para estudiar el comportamiento de las enfermedades en el ser humano tiene un carácter peculiar, por lo que la determinación del perfil de los FR y su evaluación, cuando se realiza a través de un enfoque local, permite realizar mediciones cuantitativas y cualitativas que serán más exactas, y por tanto más útiles, cuanto más reducido sea el ámbito y el grupo poblacional en que se llevan a cabo, pues de esa manera el abordaje y el control del riesgo pueden ser mucho más efectivos.

El objetivo general de este trabajo plantea la determinación del perfil de los principales factores de riesgo asociados a las FLP en el municipio de Manzanillo (Cuba), durante el periodo 1998-2010.

Método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo (de casos y controles) sobre los FR maternos asociados a la aparición de FLP en la región de Manzanillo, en el periodo comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2010.

A partir de los datos archivados en el Departamento de Registros Médicos del Hospital Provincial Pediátrico Docente «Hermanos Cordové», se obtuvo una muestra consecutiva de los expedientes de niños con FLP, nacidos en el periodo de referencia. Se contabilizaron 133 expedientes. De esta cantidad, y con fines prácticos, se escogieron los pertenecientes al municipio de Manzanillo. Se logró ubicar a 102 pacientes, a cuyas madres se solicitó la participación en el estudio. Siete pacientes presentaban las fisuras como parte de un síndrome malformativo y fueron excluidos del estudio. Así pues, el grupo de estudio quedó constituido por 95 casos.

Para la selección de los controles se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: ser del mismo sexo, nacido en un periodo comprendido entre 3 días antes y 3 días después del caso correspondiente, y pertenecer al municipio de Manzanillo. Se asignó una ficha a cada expediente clínico, y mediante un método aleatorio se escogió el número deseado de controles. Los hogares de esas madres fueron visitados por cuatro trabajadores de la salud, se les explicó las características del estudio y se solicitó su consentimiento para participar en él. Para compensar las pérdidas por no residencia en la dirección de domicilio registrada o por negativa a participar, se repitió el procedimiento hasta completar los 190 controles.

En la consideración de los FR se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad materna, hábito de fumar, consumo de medicamentos durante el embarazo, estrés, consumo de bebidas alcohólicas y de café durante el embarazo, fracaso en una gestación anterior (FGA), riesgo ocupacional y ser fumadora pasiva. Se consideró un FGA cuando la madre entrevistada hubo de reconocer que, en cualquiera de los embarazos anteriores al nacimiento del hijo tomado como referencia para el estudio, se hubiera producido algún aborto espontáneo, un parto con un recién nacido vivo prematuro o nacido muerto. La aplicación de estas tres categorías, cuando fue necesario, se realizó de acuerdo con las definiciones que propone la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Por su parte, la presencia de riesgo ocupacional se consideró cuando la madre realizaba labores como trabajadora en un ambiente que suponía cierto nivel de contaminación. Aquí se incluyeron las áreas de producción de algunos sectores industriales del municipio que están reconocidos por las instancias de higiene laboral dentro de esa característica (baterías eléctricas, industria del aluminio, calzado, textil, productora de medios de la enseñanza) o cualquier otra labor con iguales características.

El análisis comparativo entre casos y controles se realizó en función del estudio resumido por frecuencias absolutas y frecuencias relativas (%). Para cada variable, la asociación entre grupos se estableció a partir de la prueba de la χ^2 al cuadrado (χ^2) para un grado de libertad, previa corrección de Yates y con un valor alfa preasignado $\leq 0,05$.

En cada FR se estimó la razón de posibilidades (RP) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. En el análisis multivariante se escogieron los FR de mayor significación, y a partir de las estimaciones puntuales de la RP se implementó un análisis estratificado, con el fin de controlar los efectos de las variables de confusión. Se utilizó el test de Mantel-Haenszel para combinar el resultado de los estratos y conformar una estimación estandarizada de los FR.

Por último, se calculó el riesgo atribuible poblacional porcentual (RAP%) según la fórmula de Levin señalada por Grau¹², que se basa en el valor estimado para la RP y la proporción de la población expuesta al FR. En este caso se consideró como medida la prevalencia de los FR en el grupo control, bajo la

TABLA 1 Factores de riesgo maternos asociados a la aparición de FLP. Distribución porcentual de la edad materna al nacimiento de 95 casos y 190 controles (Manzanillo, 1998-2010)

Intervalos de edad (años cumplidos)			
Grupo	≤20%	21-34%	≥35%
Casos	33,6	49,6	16,8
Controles	15,2	77,4	7,4

$\chi^2_{(2)}=30,6$; $p<0,001$. FLP: fisuras del labio y del paladar.

presunción de que era representativa de la población general, tal como se sugiere en este tipo de estudio.

Resultados

La distribución porcentual de casos y controles en los diferentes intervalos de edad mostró diferencias significativas ($\chi^2_{(2)}=31,9$; $p<0,001$) (tabla 1).

La asociación de los diferentes FR a la aparición de fisuras resultó significativa en los siguientes casos: edad materna ≤20 años, consumo de medicamentos, FGA, hábito de fumar, edad materna ≥35 años y estrés. El resto de los FR estudiados no resultaron significativos en este análisis ($p>0,05$) (tablas 2 y 3).

La razón de posibilidades ajustada (RPa) de los FR seleccionados por su magnitud presentó una asociación positiva (RPa >2) en el análisis bivariante en los siguientes casos: consumo de medicamentos, edad materna ≤20 años, FGA, edad materna ≥35 años y hábito de fumar. El estrés mostró una RPa de 1,87, y además tuvo un RAP% importante (18%). Las primeras cinco variables presentaron un RAP% entre el 16,6% (consumo de medicamentos) y el 9,9% (edad materna ≤20 años) (tabla 4).

Discusión

La mayoría de los FR maternos asociados a la aparición de FLP identificados en el presente estudio se han referido con mayor o menor relevancia en las fuentes bibliográficas consultadas^{6-10,13-19}. Entre los factores biológicos determinantes en esta y otras alteraciones patológicas que aparecen en el nacimiento, se ha prestado especial atención a la edad materna. Las mediciones de este indicador resultan muy variables, pero muchos estudios resaltan la edad avanzada de la madre como un factor importante.

Donkor¹⁵ realizó un estudio descriptivo en 2003 y 2004 en la República de Ghana, y encontró que el 70% de las madres de niños con fisuras bucales tenía una edad menor de 30 años. Por su parte, Billie et al.⁷ estudiaron 1.920 casos de fisuras no sindrómicas en Dinamarca y sólo encontraron una asociación de la edad materna y las fisuras palatinas aisladas, no así con las fisuras labiales, asociadas o no a fisuras palatinas. Ochoa et

TABLA 2 Factores de riesgo maternos en la aparición de FLP. Distribución según la prueba de la ji al cuadrado ($\chi^2_{(1)}$) y nivel de significación (Manzanillo, 1998-2010)

Factor de riesgo	$\chi^2_{(1)}$	p^*
Edad materna ≤20 años	11,7	<0,01
Consumo de medicamentos	10,35	<0,01
Fracaso en una gestación anterior	7,42	<0,01
Hábito de fumar	5,4	<0,01
Edad materna ≥35 años	5,07	<0,05
Estrés	5,03	<0,05
Fumadora pasiva	0,19	NS
Consumo de alcohol	0,13	NS
Consumo de café	0,04	NS
Riesgo ocupacional	0,008	NS

FLP: fisuras del labio y del paladar; NS: no significativo.
*Valor de significación: $\alpha=0,05$.

TABLA 3 Factores de riesgo maternos en la aparición de FLP. RP bruta (Manzanillo, 1998-2010)

Factor de riesgo	Casos (n= 95)	Controles (n= 190)	RP	IC del 95%
Consumo de medicamentos	24	19	3,04	1,57-5,90
Edad materna ≤20 años	32	29	2,8	1,57-5
Fracaso en una gestación anterior	23	21	2,57	1,34-4,94
Hábito de fumar	17	15	2,54	1,21-5,34
Edad materna ≥35 años	16	14	2,54	1,19-5,46
Estrés	37	48	1,9	1,12-3,23
Riesgo ocupacional	5	9	1,1	0,36-3,37
Consumo de café	61	118	1,09	0,65-0,82
Consumo de alcohol	17	39	0,84	0,44-1,57
Fumadora pasiva	20	46	0,83	0,44-1,45

FLP: fisuras del labio y del paladar; IC: intervalo de confianza; RP: razón de posibilidades.

al.⁸, en México, estudiaron 376 casos en los que el promedio del indicador fue de 25,7 años.

Sacsquispe y Ortiz⁹, en Perú, no encontraron ninguna relación estadísticamente significativa respecto a la edad de la madre. Por el contrario, Wyszynki y Wu¹⁰ revelan que la gestación temprana es un factor significativo. Según otros autores, los dos extremos de la edad materna tienen igual importancia.

En el presente trabajo la maternidad temprana (edad de la madre ≤20 años) resultó ser el factor más significativo (RPa= 2,78; RAP%= 12,02). La edad avanzada de la madre, que en muchos estudios representa uno de los factores biológicos más

TABLA 4

Factores de riesgo maternos en la aparición de FLP. RPa de los principales y RAP%

Factor de riesgo	RPa	IC del 95%	RAP%
Consumo de medicamentos	2,99	1,54-5,80	16,6
Edad materna ≤ 20 años	2,78	1,55-4,96	12,02
Fracaso en una gestación anterior	2,53	1,32-4,84	14,4
Edad materna ≥ 35 años	2,50	1,17-5,37	9,9
Hábito de fumar	2,49	1,19-5,23	10,5
Estrés	1,87	1,10-3,17	18,0

FLP: fisuras del labio y del paladar; IC: intervalo de confianza; RAP%: riesgo atribuible poblacional porcentual; RPa: razón de posibilidades ajustadas.

importantes, en este trabajo resultó desplazada por el indicador del extremo contrario recién comentado. No obstante, también resultó un FR significativo (RPa= 2,50; RAP%= 9,9). Si bien este resultado contrasta con la tendencia general de otros estudios, confirma el resultado obtenido en este mismo territorio en el año 1991, cuando se estudiaron 50 pacientes con FLP, y el 36% de las madres tenía entre 15 y 19 años de edad¹⁸.

El consumo de medicamentos durante el embarazo, sobre todo en los 3 primeros meses, es ampliamente reconocido como un comportamiento de riesgo elevado por la posibilidad que tienen algunas sustancias de provocar toxicidad fetal. El tipo de fármacos capaz de generar tal efecto es muy variado, e incluye muchos empleados con frecuencia o de forma habitual por la población general, como antibióticos, tranquilizantes, antiinflamatorios, antihistamínicos y antieméticos, entre otros.

Este FR obtuvo la mayor estimación de RP en el análisis general de la población estudiada y un RAP% del 16,6%. En el grupo de madres de edad ≤ 20 años, ese riesgo también fue significativo (RAP%= 23,1).

Numerosos estudios^{8,9,20,21} mencionan este factor de comportamiento como causa probable en el nacimiento de niños fisurados. Ochoa et al.⁸ refieren que el 17% de las madres estudiadas había consumido antibióticos en el periodo crítico de la gestación. Sacaquispe y Ortiz⁹ indican resultados similares y reconocen que, en la serie que estudiaron, el 31,7% de las madres utilizó algún fármaco en el primer trimestre del embarazo.

Cruz et al.²¹ han realizado un estudio en Ciudad de La Habana sobre el consumo de medicamentos en estas madres, y refieren que en casi el 50% de esa población estuvo presente el consumo de algún fármaco durante el primer trimestre del embarazo.

Los fármacos cuyo consumo prevaleció en la población aquí estudiada fueron los tranquilizantes, los antibióticos y los antieméticos, además de un grupo de sustancias del más variado género. En este sentido, pudo constatarse durante la entrevista practicada a muchas de estas madres, fundamentalmente en el grupo más joven, cierta tendencia a la conducta irrespon-

sable de consumir medicamentos sin previa consulta ni prescripción facultativa.

En este trabajo, el FGA (RPa= 2,53; RAP%= 14,4) se mostró como un factor fuertemente asociado en esas madres al nacimiento de hijos con FLP. Aunque en el análisis general se comprobó la prevalencia en los casos (RPa= 2,49) del hábito de fumar, factor de comportamiento cuya relación con aquellas variables ha sido comprobado en numerosos estudios, en el análisis estratificado en los grupos de edades críticas (≤ 20 y > 35 años) este factor no resultó significativo en ninguno de ellos. De este modo, la asociación entre FGA y presencia de FLP en estos grupos parece ser independiente del hábito de fumar. En los casos, el FGA correspondió, en 16 de ellos (69,5%), a nacimientos pretérmino, y en 7 a abortos espontáneos.

Resulta notable la magnitud alcanzada en el presente estudio por el factor FGA, pues, si bien algunos estudios^{10,21} han considerado su asociación a las fisuras bucales, ninguno lo coloca en posición de dominio. No obstante, sería necesario realizar estudios prospectivos para comprender con mayor exactitud el verdadero efecto del FGA sobre el desenlace. De todas maneras, se reconoce que un resultado desfavorable en gestaciones anteriores debe considerarse como un marcador de riesgo en las gestantes que probablemente presenten características adversas para la evolución normal de su gestación y que pueden perpetuarse en gestaciones posteriores.

El estrés constituye un FR psicosocial, y se interpreta como el estado psíquico que se caracteriza por la presencia de una tensión nerviosa mantenida, y que además se acompaña de ansiedad. También se define el estrés como el resultado de un cambio ambiental que la persona percibe como desafiante, amenazador o lesivo de su equilibrio dinámico²². La magnitud de este FR en el presente estudio no fue muy elevada, pero resultó significativa (RPa= 1,87; IC del 95%: 1,10-3,17), y ocupó el primer lugar del RAP% en el análisis general de los seis FR principales. En este sentido, el trabajo de Carmichael et al.²³, sobre el estrés materno y el riesgo de malformaciones en el nacimiento, indica que un incremento de los episodios estresantes durante los 2 meses previos y posteriores a la concepción estaba asociado a un incremento del riesgo de FLP. Estos autores obtuvieron en su trabajo una RP de 1,45 (IC del 95%: 1,03-2,06), resultado que no se aleja demasiado del observado en nuestro estudio.

El consumo de alcohol durante el embarazo es otro factor que ha demostrado estar asociado a la aparición de malformaciones fetales, entre ellas las relacionadas con las estructuras bucofaciales²⁴⁻²⁷. Esta sustancia puede atravesar la barrera placentaria y provocar un síndrome alcohólico fetal. Este síndrome es un problema mundial que, sólo en Estados Unidos, afecta a 1/1.000 nacidos vivos²⁴.

Otros FR considerados en el presente trabajo, como ser fumadora pasiva y el riesgo ocupacional, tampoco resultaron significativos en este análisis.

Finalmente, cabe señalar que, aun cuando el tamaño de la población estudiada no puede considerarse pequeña en función de la prevalencia de esta malformación entre la población general, el número relativamente bajo de sujetos en algunos de los estratos determinados por cada FR no permite llegar en ellos a inferencias de mayor certidumbre. Por tanto, sería necesario, aun con las limitaciones e inconvenientes que también pueden presentar, efectuar estudios con muestras mayores, y/o diseñar estudios prospectivos para obtener una información más fidedigna y elevar la precisión de los resultados.

Conclusiones

Al caracterizar los diferentes FR en una población perteneciente al municipio de Manzanillo, y evaluarlos en correspondencia con su magnitud, fue posible conformar un perfil de los factores principales en función de la estimación de la RP y el RAP%. Estos FR, según el análisis general, fueron los siguientes: consumo de medicamentos, edad materna ≤ 20 años, FGA, hábito de fumar, edad materna ≥ 35 años y estrés.

Cuando el FR edad materna ≤ 20 años estuvo asociado al antecedente de FGA, la probabilidad de tener un hijo con fisura se incrementó.

Los resultados obtenidos en el presente estudio se corresponden, de manera general, con los encontrados en la bibliografía médica revisada, aunque contrasta el factor que concierne a la gestación temprana, pues a pesar de ser reconocido en varios estudios, la mayoría de autores señala que la edad avanzada de la madre es más significativo. ■

Bibliografía

1. Parri FJ, Soares-Oliveira M, García Aparicio L, Sancho MA, Sarget R. Fisuras labiopalatinas bilaterales. Experiencia de un centro con tratamiento multidisciplinario. *Cir Pediatr*. 2001; 14: 124-126.
2. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011; 12(3): 167-178.
3. Chiquet BT, Henry R, Burt A, et al. Nonsyndromic cleft lip and palate: CRISPLD genes and the folate gene pathway connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(1): 44-49.
4. Yuan Q, Blanton SH, Hecht JT. Genetic causes of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011; 70: 107-113.
5. Brito LA, Cruz LA, Rocha KM, et al. Genetic contribution for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in different regions of Brazil and implications for association studies. *Am J Med Genet*. 2011; 155A(7): 1.581-1.587.
6. Lorente C, Cordier S, Bergeret A. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26(2): 137-145.
7. Billie C, Skytthe A, Vach W, Knudsen L. Parent's age and risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2005; 16(3): 311-316.
8. Ochoa B, Ortiz J, Padilla K, Chacón H, Blanco F. Casuística de 10 años de labio y paladar hendido en el Hospital Universitario de la UANL. *Med Univer*. 2003; 5(8): 9-24.
9. Sacsquispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana*. 2004; 14(2): 54-58.
10. Wyszinski D, Wu T. Prenatal and perinatal factors associated with oral clefting. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002; 39(3): 370-375.
11. Bergonzoli G. Epidemiología y genética. ¿Alianza estratégica en el nuevo milenio? *Rev Panam Salud Pública*. 2005; 17(1): 38-44.
12. Grau M, Saenz L, Cabrales J. Factores de riesgo de bajo peso al nacer, Hospital Gineco-Obstétrico de Sancti Spiritus, Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 1999; 6(2): 95-98.
13. Siré A, Alborno C, Crespo M, Vergara L. Consideraciones etiológicas sobre la fisura labiopalatina. *Revista del Archivo Médico de Camagüey*. 1998; 2(1): ISSN 1025-0255.
14. Matos C, Borges T, Viera G. Fisuras labiopalatinas en el servicio de ortodoncia. *Rev Cubana Ortod*. 1999; 14(1): 13-17.
15. Donkor P. A prospective survey of patients with cleft lip and palate in Kumasi. *West Afr J Med*. 2007; 26(1): 14-16.
16. Torres A, Heredia J, López M, Santiesteban M. Incidencia de la fisura del labio y/o paladar en la provincia Holguín. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2007; 11(2).
17. Kauffman FL. Tratamiento del paciente con labio y paladar hendidos. *Clin Pediatr North Am*. 1991; 5: 1.165-1.184.
18. Zamora Linares C. Fisuras del labio y del paladar. Análisis de 50 casos. *Rev Esp Pediatr*. 1991; 47(4): 328-331.
19. Hylid A, Melgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011; 183(7): 798-804.
20. Jagomagi T, Soots M, Saag M. Epidemiologic factors causing cleft lip and palate and their regularities of occurrence in Estonia. *Stomatología*. 2010; 12(4): 105-108.
21. Cruz Y, Pérez M, León N. Antecedentes de empleo de medicamentos durante el embarazo de madres de pacientes con fisuras del labio y/o del paladar. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol146-1-09>
22. Toledo Curbelo G. Catauro de términos de salud pública. En: *Colectivo de autores. Introducción a la salud pública*. Ciudad de La Habana: ECIMED, 2004; 454.
23. Carmichael S, Shang G, Yang W. Maternal stressful life events and risk of birth defects. *Epidemiology*. 2007; 18(3): 356-361.
24. Ruiz J, Romero G, Moreno H. Factores de riesgo de salud materno-infantil en madres adolescentes de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 1998; 4: 80-86.
25. Juntiniano L. Etiología de las fisuras labiopalatinas. *Odontol Sanmarquina*. 2004; 8(1): 17-24.
26. Hagber C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risk of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J*. 1998; 35(1): 40-45.
27. Yanina M, Mennella J. Consejos dados a las mujeres en Argentina acerca del consumo de alcohol. *Rev Panam Salud Pública*. 2004; 16(6): 408-414.