

# Estudio Retrospectivo de Fisuras Labio-Máxilo-Palatina en Chile, 12 Años de Seguimiento

## Retrospective Study of Cleft Lip and Palate in Chile, 12-Year Follow Up

Cordero Erita<sup>1</sup>; Martínez Giovanna<sup>2</sup>; Espinoza Iris<sup>3</sup> & Pantoja Roberto<sup>1</sup>

CORDERO, E.; MARTÍNEZ, G.; ESPINOZA, I. & PANTOJA, R. Estudio retrospectivo de fisuras labio-máxilo-palatina en Chile, 12 años de seguimiento. *Int. J. Odontostomat.*, 15(1):88-93, 2021.

**RESUMEN:** Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con FLMP no sindrómica de acuerdo a los factores que involucran a la madre. Estudio de tipo observacional, retrospectivo y analítico a partir de los datos de los casos de FLMP no sindrómicos. Se clasificó el tipo de FLMP y las variables que involucran a la madre. Fueron evaluadas 236 fichas completas de pacientes. Un 56,60 % pertenecen al sexo masculino y 43,40 % al sexo femenino. El mayor porcentaje nació el año 2011 (15,57 %), la FLP es la más prevalente (44,92 %), el 26,67 % de las madres tenía entre 21-25 años al momento del parto, un 80,50 % y 87,50 % consumió alcohol y tabaco respectivamente durante primer trimestre del embarazo, y un 41,33 % se desempleó en rubro agrícola. Pueden ser considerados como factores de riesgo durante el embarazo: estrés post catástrofe natural, enfermedades crónicas, consumo de fármaco, hábito tabáquico y alcohólico y exposición a pesticidas.

**PALABRAS CLAVE:** Fisura labio máxilo-palatina, epidemiología, madres primigesta

## INTRODUCCIÓN

La fisura labio-máxilo-palatina (FLMP) es un problema de salud pública en Chile que tiene un gran impacto a nivel del paciente y de su familia.

La FLMP es la anomalía congénita más frecuente del territorio máxilofacial que consiste en la falta de fusión del labio y/o los procesos palatinos durante el desarrollo embrionario (Názer *et al.*, 1978). Esto impide la correcta inserción de los músculos del velo del paladar y del labio superior, provocando un desequilibrio musculoesquelético facial que genera problemas funcionales y estéticos (Markus *et al.*, 1992). Por lo cual, se hace necesario someter al paciente a distintas intervenciones quirúrgicas para reinsertar los músculos y permitir un desarrollo y crecimiento apropiado (Cortés *et al.*, 2002).

La etiología de las FLMP es multifactorial, involucra factores genéticos y ambientales (Gil-da-Silva-Lopes & Monlleó, 2014).

La frecuencia mundial es de 15,3 por cada 10.000 nacidos vivos (Cauvi & Leiva, 2004). En Chile se determinó una incidencia de 12,1 por cada 10.000 nacidos vivos con fisura labial (FL), con o sin compromiso palatino y 6,0 por cada 10.000 nacidos vivos con fisura palatina (FP) (Názer & Cifuentes, 2011).

La FLMP puede o no, ser parte de las manifestaciones de un síndrome. Sin embargo, de acuerdo con la literatura, un mayor porcentaje de los casos no tiene un origen sindrómico (Gil-da-Silva-Lopes & Monlleó).

Desde el 1 de julio de 2005, la FLMP sindrómica y no sindrómica son parte del programa Garantías Explícitas en Salud (GES), el cual comprende la confirmación diagnóstica y tratamiento desde los cero hasta los quince años. La rehabilitación se lleva a cabo con un equipo multidisciplinario (Ministerio de Salud, 2009).

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago de Chile. Departamento de Cirugía Oral y Máxilofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Cirujano Dentista, Universidad de Chile, CESFAM Dr. Raúl Yazigi, Corporación municipal de lo Prado, Lo Prado, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Departamento de Patología y Medicina Oral. Centro de Epidemiología y Vigilancia de las Enfermedades Orales (CEVEO). Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Según un estudio realizado en el Hospital Clínico San Borja Arriarán el año 2015, se observa que tan solo un 10 % de los casos corresponde a FLMP asociadas a síndromes. También se describe una mayor prevalencia de las fisuras en pacientes del género masculino (56,8 %) en comparación al sexo femenino (43,2 %). Cuando se compara el tipo de fisura, se observa que un 52,66 % de los pacientes presenta fisuras labiales con, o sin, compromiso del paladar, mientras que los pacientes afectados con fisura palatina aislada solo corresponden a un 47,34 % del total. Respecto a la distribución por el sitio afectado, un 57 % presenta fisura del lado izquierdo, mientras que un 25 % presenta fisura bilateral y un 17 % fisura del lado derecho (Cordero *et al.*, 2015).

El propósito de este estudio es describir el perfil epidemiológico de los pacientes con FLMP no sindrómica atendidos en el Hospital Clínico San Borja Arriarán durante el periodo 2005-2015 de acuerdo a los factores que involucran a las madres de estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio de tipo observacional, retrospectivo y analítico a partir de los datos de los casos de FLMP no sindrómicos atendidos en el Servicio de Cirugía Máxilofacial del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) entre el 1 de julio de 2005 y 30 de marzo de 2017.

La población en estudio fueron todos los casos de pacientes con FLMP no sindrómicas, un paciente caso fue cada niño, o niña, diagnosticado con fisura labial, fisura palatina y fisura labio palatina.

### Criterios de exclusión

### Casos de FLMP asociados a síndromes.

**Procedimiento.** Previa autorización del Director del Servicio de Cirugía Máxilofacial del HCSBA y del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Centro (SSMC) se procedió a revisar las fichas clínicas de los pacientes ingresados a este servicio y se incorporaron en una planilla Excel® diseñada para el estudio. La información obtenida fue:

- Del niño: Fecha de nacimiento, tipo de FLMP y sexo.
- De la madre:

- Edad (grupo de edad: 10-15, 16-20, 21-25, 26-30, 31-35, 36-40 y 41-45 años).
- Orden de parto (incluida condición de primera gestación).
- Enfermedades sistémicas y consumo de fármacos.
- Tabaquismo y consumo de alcohol durante el 1er trimestre de gestación.
- Nivel educacional (educación básica, media y superior) y ocupación durante el embarazo.
- Comuna de residencia durante el embarazo.
- Antecedentes familiares de fisura.

En los casos en que la información no estuvo registrada en las fichas clínicas de los pacientes se procedió a llamar por teléfono al número registrado para contactar a los padres.

**Análisis estadístico.** La información recopilada de tipo de FLMP y de las variables asociadas (grupo de edad al que pertenece la madre en el momento del parto, orden de parto, hábitos, etc.) se describen con los valores absolutos y el cálculo de porcentajes. El análisis estadístico se realizó utilizando diferencia de proporciones y test Chi<sup>2</sup>.

Para todos los análisis se utilizó el programa Stata 11.0 (College Station, TX: StataCorp LP.) y se consideró un valor p menor a 0,05 para considerar una diferencia como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Entre el 1 de julio de 2005 y el 30 de marzo de 2017, se atendió a un total de 255 pacientes portadores de FLMP no sindrómicas. Del total, se accedió a 236 fichas clínicas. Como estas no contaban con todos los datos, se procedió a contactar a los padres de los pacientes vía telefónica. Con esto se logró completar 159 fichas.

De estos 236 pacientes, un 56,60 % pertenecen al sexo masculino y un 43,40 % al sexo femenino.

El mayor porcentaje de nacidos se encuentra en el año 2011 (15,57 %), seguido por año 2010 (13,21 %) (Fig. 1).

La mayor parte de las madres residía en la Región Metropolitana (50,42 %). Un 26,27 % en la VI Región del Libertador Bernardo O'Higgins y un 19,92 % en la V Región de Valparaíso. En la Región Metro-

politana destacan las comunas de Maipú, Santiago y Estación Central. En la VI Región Rancagua, San Fernando y Requinoa. En la V Región Los Andes, San Felipe y Llay Llay (Datos no mostrados).

En cuanto al tipo de fisura, se ve que la FLP es la más frecuente (44,92 %), seguido por la FP (42,80 %) y por último la FL (12,29 %) (Fig. 2). Observándose, que en hombres la FLP izquierda (54,89 %) es más frecuente ( $p < 0,05$ ) y en mujeres la FP (53,40 %) ( $p < 0,05$ ) (Datos no mostrados).

Factores de la madre. Para el análisis de la edad, se agruparon las edades en periodos de 5 años. De este número de madres ( $n=225$ ), el mayor porcentaje se obtuvo en el grupo de 21 a 25 años (26,67 %) ( $p < 0,05$ ) (Datos no mostrados).

En 186 madres se registró la información del orden de parto. Al respecto, para más de la mitad de las madres (50,54 %) su hijo portador de FLMP fue su primer hijo (primigestas) (Datos no mostrados).

En relación con los antecedentes de las madres, obtenidos de las fichas que se completaron vía telefónica ( $n=159$ ), tenemos que un 22,01 % padeció alguna enfermedad durante el embarazo (Tabla I). Entre estas destacan la diabetes gestacional (25,71 %), hipertensión arterial (11,43 %) y preeclampsia (11,43 %) (Datos no mostrados). Asimismo, un 20,13 % de las madres consumió algún tipo de fármaco. Dentro de los cuales destacan AINEs (25,00 %), antibióticos (9,64 %), anticonceptivos (6,25 %), corticoesteroides (3,13 %), entre otros (Datos no mostrados).

En cuanto a los hábitos, un 19,50 % de las madres consumió tabaco y un 10,06 % alcohol durante algún momento del embarazo (Tabla I). De estas, la mayor parte lo realizó durante el primer trimestre del embarazo (Datos no mostrados).

La presencia de antecedentes familiares de FLMP se encontró en un 19,21 % de los casos (Datos no mostrados).

Referente al nivel educacional de las madres, un 45,91 % de las madres completó la enseñanza escolar (IV medio), un 33,33 % no terminó la enseñanza media (Datos no mostrados). Respecto a la ocupación, un 52,86 % se encontraba desempleada y un 41,17 % empleada durante el embarazo (Datos no mostrados). De las ocupaciones realizadas, destacan las labores del rubro agrícola (41,33 %) y las labores como auxiliar de aseo (21,33 %) (Datos no mostrados).

Para el siguiente análisis se reagruparon las edades de las madres en tres grupos. Menores o igual a 20 años, entre 21 y 39 años y mayores o igual a 40 años.

En cuanto a la ocupación, se realizó el análisis de distribución de edad según las dos ocupacio-

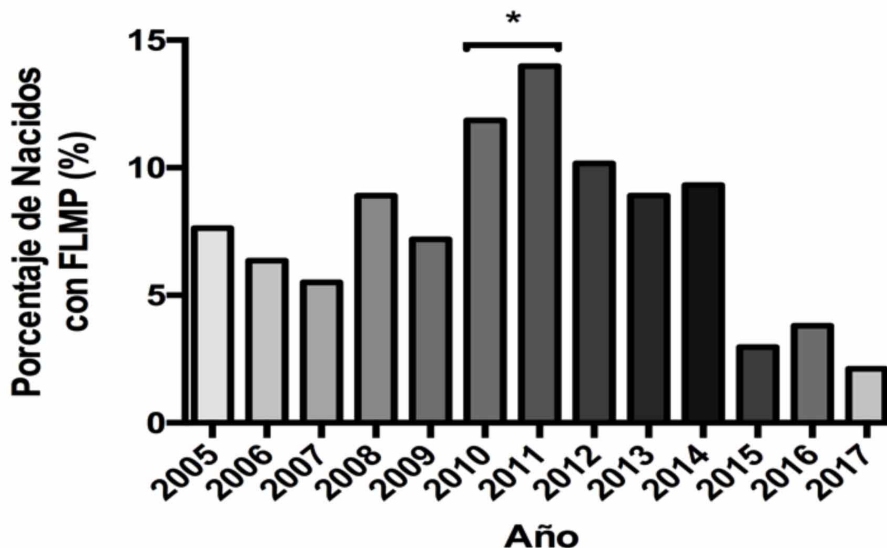


Fig. 1. Distribución de los nacidos con FLMP por año. FLMP: fisura labio-máxilo-palatina. Se aprecia un incremento significativo en los años 2010 y 2011 respecto al periodo 2005-2009. (\*)  $p < 0,05$ .

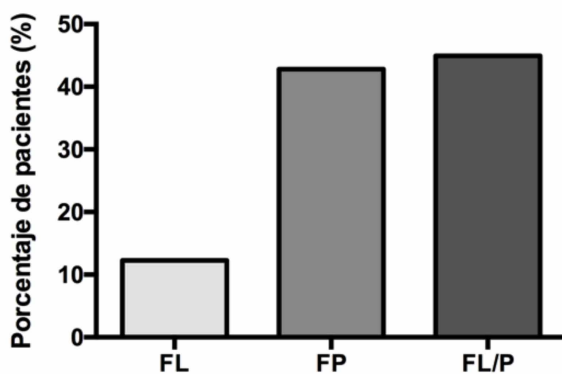


Fig. 2. Distribución de las FLMP según clasificación anatómica. FP: Fisura palatina, FL: Fisura labial y FL/P: fisura labial y palatina.

nes más presentadas en el grupo de madres: trabajo en el rubro agrícola y trabajo como auxiliar de aseo (n=47). Tanto las labores del rubro agrícola como las labores como auxiliar de aseo fueron desempeñadas principalmente por madres del grupo de 21 a 39 años (Tabla II).

Respecto a la presencia de enfermedades, consumo de fármacos, alcohol y tabaco, se observa que estas características estuvieron presentes con más frecuencia en el grupo de madres de 21 a 39 años (Tabla III).

Tabla I. Frecuencia de los antecedentes médicos y hábitos de la madre presentes en el embarazo

| Características maternasa        | n (%)       |
|----------------------------------|-------------|
| <b>Presencia de enfermedades</b> |             |
| Si                               | 35 (22,01)  |
| No                               | 124 (77,99) |
| <b>Consumo de fármacos</b>       |             |
| Si                               | 32 (20,13)  |
| No                               | 127 (78,77) |
| <b>Hábito alcohólico</b>         |             |
| Si                               | 16 (10,06)  |
| No                               | 143 (89,94) |
| <b>Hábito tabáquico</b>          |             |
| si                               | 31 (19,50)  |
| no                               | 128 (80,14) |

a77. Datos que no pudieron ser recopilados.

Tabla II. Distribución de las ocupaciones de las madres durante el embarazo según edad materna.

| Ocupación        | Menor o igual a 20 años<br>n (%) | Entre 21 y 39 años<br>n (%) | Mayor o igual a 40 años<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------|
| Rubro agrícola   | 5 (16,13)                        | 21 (67,74)                  | 5 (16,13)                        | 31 (100,00)    |
| Auxiliar de aseo | 1 (10,00)                        | 8 (80,00)                   | 1 (10,10)                        | 10 (100,00)    |

n=41. Este es el valor de madres que trabajaron en el rubro agrícola y como auxiliar de aseo.

Tabla III. Distribución de los antecedentes médicos y hábitos presentes durante el embarazo según edad materna.

| Variable presente <sup>a</sup> | Menor o igual a 20 años<br>n (%) | Entre 21 y 39 años<br>n (%) | Mayor o igual a 40 años<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------|
| Enfermedad sistémica           | 5 (14,29)                        | 25 (71,43)                  | 5 (14,29)                        | 35 (100,00)    |
| Consumo de fármacos            | 6 (18,75)                        | 23 (71,88)                  | 3 (9,38)                         | 32 (100,00)    |
| Hábito alcohólico              | 0 (0,00)                         | 15 (93,75)                  | 1 (6,25)                         | 16 (100,00)    |
| Hábito tabáquico               | 4 (12,90)                        | 26 (83,87)                  | 1 (3,23)                         | 31 (100,00)    |

a77. Datos que no pudieron ser recopilados.

## DISCUSIÓN

La distribución de las fisuras, según la clasificación anatómica, indica que la FLP (47,17 %) es la más frecuente, seguido por la FP (41,04 %) y por último la FL (11,79 %). La FLMP puede ser considerada más compleja debido a que se encuentran involucradas estructuras óseas y musculares del labio y paladar (Cauvi & Leiva).

Se observa, además, que el sexo masculino se ve más afectado por las FLP (54,89 %) y el femenino por las FP (53,40 %), resultados que se condicen con el estudio de Sepúlveda *et al.* (2008).

Un 22,01 % de las madres padecía de enfermedades sistémicas como diabetes gestacional (25,71 %), HTA (11,43 %) y preeclamsia (11,43 %). En la diabetes hay aumento de la cantidad de azúcar circulante en la

sangre, pudiendo generar un ambiente hiperglicémico que puede desencadenar efectos teratogénicos. Carinci *et al.* (2005) en el sur de Italia, encontraron una asociación entre la DM2 y aumento del riesgo de tener un hijo portador de FLMP. Los problemas con la presión arterial (HTA y preeclamsia), disminuirían el flujo uteroplacentario, aumentando el riesgo de tener un hijo portador de FLMP (Ordóñez *et al.*, 2003).

El consumo de fármacos durante el embarazo se presentó en un 20,13 % de las madres, la literatura señala que existe un aumento del riesgo de tener un hijo portador de FLMP al consumir AINEs (Hernandez *et al.*, 2012), antibióticos (Lin, Mitchell, Yau, Louik, & Hernández-Díaz, 2012), anticonceptivos (Bracken, 1990) y corticoesteroides (Pradat *et al.*, 2003).

Un 10,06 % de las madres consumió alcohol y 19,50 % fumó tabaco durante la gestación; estudios previos han reconocido como riesgo el beber alcohol (Romitti et al., 2007) o fumar (Honein et al., 2007; Lin et al., 2012) durante el embarazo, por lo que deben ser prohibidos durante la gestación.

El alcohol podría afectar a las células de la cresta neural, disminuyendo la proliferación celular o incrementando la muerte celular, aumentando el riesgo de FLMP (Romitti et al.) y la nicotina podría generar vasoconstricción en la madre y el feto, ocasionando una hipoxia que afectaría el desarrollo del niño (Honein et al.).

Respecto a la residencia de las madres, el mayor porcentaje de estas residió en la Región Metropolitana (50,42 %). Cabe mencionar que de acuerdo a los datos del Censo del año 2012 la Región Metropolitana alberga a un 40,33 % de la población chilena (Instituto Nacional de Estadísticas, 2012), por lo tanto, la probabilidad de encontrar una madre de un niño portador de FLMP puede ser más alta. Un 26,27 % residía en la VI Región del Libertador Bernardo O'Higgins y un 19,92 % en la V Región de Valparaíso. Las comunas más afectadas de la VI Región fueron las comunas de Rancagua, San Fernando y Requinoa; y de la V Región, Los Andes, San Felipe y Llay Llay. Estas son consideradas comunas con diferentes grados de ruralidad y su economía está principalmente ligada al trabajo agrícola (Berdegué *et al.*, 2010). Esto puede aumentar la probabilidad de exposición a pesticidas por el lugar de residencia u ocupación de las madres durante el nacimiento (Romitti et al.).

Un 45,91 % de las madres posee escolaridad completa (IV medio), sin embargo, un 33,33 % no terminó la enseñanza escolar. El hecho de no completar la enseñanza escolar media inmediatamente limita a aquellas madres a realizar labores en las cuales la enseñanza escolar no es requisito, por ejemplo, labores agrícolas y ganaderas, entre otras. Esto se relaciona a lo mencionado previamente sobre la exposición a diferentes agentes químicos propios de la ocupación agrícola.

La edad materna es un punto bastante controversial, estudios previos muestran que existe un mayor riesgo de concebir un hijo con FLMP en madres de 40 años o más, debido a los cambios acumulados en el tiempo en los gametos producto de la exposición ambiental (Herkrath *et al.*, 2012). Sin embargo, un estudio de Sepúlveda *et al.* realizado en el Hospital Félix Bulnes en Chile, muestra que un mayor porcentaje de las madres tenían edades entre 15 y 20 años (27 %) (Sepúlveda et al.).

De acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio, la mayor frecuencia fue encontrada entre los 21 y 25 años (26,67 %), seguido por las de 26 a 30 años (21,33 %), y, por último, las de 16 a 20 años (19,81 %), lo que no se condice con el estudio mencionado.

Para explicar lo anterior, se realizó una redistribución de la muestra por edades, donde se agrupó a las madres en menores o igual a 20 años, de 21 a 39 años y en mayores o igual a 40 años. Se observó que en el grupo de 21-39 años se presenta una mayor relación y exposición a los factores de riesgo analizados durante el embarazo. Así, un 71,43 % presentó enfermedades sistémicas, un 71,88 % consumió fármacos, un 83,87 % tuvo hábito tabáquico, un 93,75 % consumió alcohol, un 67,74 % trabajó en el rubro agrícola y un 80,00 % trabajó como auxiliar de aseo. Estos resultados podrían explicar algunas razones por las cuales se desarrollarían las FLMP en hijos de madres dentro de este rango etario.

Gran parte de las madres es primigesta (50,54 %), lo que podría implicar una inexperiencia o falta de conocimiento de los signos y síntomas del embarazo y el consumo de anticonceptivos durante el primer trimestre. Estudios han descrito a los anticonceptivos orales como factores de riesgo para tener un hijo portador de FLMP (Bracken).

Este estudio describe el perfil epidemiológico de las FLMP no sindrómicas atendidas en el HCSBA respecto a los factores que involucran a las madres de los pacientes. Esto es importante debido a que los resultados indican que ciertas variables analizadas como edad materna, presencia de enfermedades, consumo de fármacos, hábitos tabáquico y alcohólico, y estrés post-catástrofe, corresponderían a factores de riesgo para el desarrollo de FLMP no sindrómicas.

Son necesarias futuras investigaciones a nivel nacional que contribuyan al conocimiento de esta patología, de manera que se generen políticas en salud con el objetivo de disminuir el riesgo de tener hijos portadores de fisuras a través de la concientización de la población.

## CONCLUSIONES

1. La fisura más prevalente es la FLMP, seguido por la FP y por último la FL.

2. Existe una mayor prevalencia de las
3. FLMP en el sexo masculino siendo la FLP izquierda es la más común de encontrar en hombres, y la FP en mujeres.
4. Existe una mayor probabilidad de tener un hijo portador de FLMP en el grupo de edad entre los 21 y 25 años.
5. Pueden ser considerados como factores de riesgo para tener un hijo portador de FLMP: Estrés post catástrofe natural, presencia de enfermedades crónicas. Durante el primer trimestre del embarazo consumo de fármacos, tabaco o alcohol y Residir o tener una ocupación que exponga a las madres a pesticidas.

**CORDERO, E.; MARTÍNEZ, G.; ESPINOZA, I. & PANTOJA, R.** Retrospective study of cleft lip and palate in Chile, 12-year follow up. *Int. J. Odontostomat.*, 15(1):88-93, 2021.

**ABSTRACT:** The objective of the study was to describe the epidemiologic profile of patients with non-syndromic cleft palate according to factors that involve the mother. Observational, retrospective and analytical study from data obtained of non-syndromic cleft lip palate cases. The type of cleft lip and palate (CLP) and the variables that involve the mother were classified. In this analysis 236 fulfilled clinical records from patients were evaluated; 56,60 % correspond to male and 43,40 % to female. Most births occurred in 2011 (15,57 %), cleft palate is the most prevalent (44,92 %), at the moment of birth mothers were 21-25 years old (26,67 %), most of the mothers consumed alcohol or tobacco during the first trimester of pregnancy (80,50 % and 87,50 %, respectively), and 41,33 % worked in agriculture related jobs. In conclusion post natural catastrophe stress, chronic diseases, consumption of drugs, smoking and alcohol habits and exposure to pesticides can be considered as a risk factor for having a child with CLP.

**KEY WORDS:** cleft lip, cleft palate, epidemiology, first time mothers.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berdegúe, J.; Jara, E.; Modrego, F.; Sanclemente, X. & Schejtman, A. *Comunas Rurales de Chile. Documento de Trabajo N° 60.* Programa Dinámicas Territoriales Rurales, Rimisp – Centro Latinoamericano para el Desarrollo Rural, 2010. Disponible en: [http://www.rimisp.org/wp-content/files\\_mf/1366349561N602010\\_BerdegueJaraModrego\\_SanclementeSchejtmanComunasRuralesChile.pdf](http://www.rimisp.org/wp-content/files_mf/1366349561N602010_BerdegueJaraModrego_SanclementeSchejtmanComunasRuralesChile.pdf)
- Bracken, M. B. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet. Gynecol.*, 76(3 Pt. 2):552-7, 1990.
- Carinci, F.; Rullo, R.; Farina, A.; Morano, D.; Festa, V. M.; Mazzarella, N.; Del Viscovo, D.; Carls, P. F.; Becchetti, A. & Gombos, F. Non-syndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender, history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 33(2):91-4, 2005.
- Cauvi, L. D., & Leiva, V. N. *Etiopatogenia y Tratamiento de las Fisuras Labio-Maxilo-Palatinas.* 2ª ed. Santiago de Chile, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 2004.

- Cordero, C. E.; Correa, H. S. & Pantoja, P. R. Prevalence of patients with cleft lip and palate who were treated at the San Borja Arriarán Clinical Hospital in Santiago Chile, within the AUGE Healthcare Plan. *Int. J. Odontostomat.*, 9(3):469-73, 2015.
- Cortés Araya, J.; Nino Duarte, A. Y.; Sung Hsieb, H. H. & Cortés Cuadra, P. Estrategia terapéutica en las fisuras labio-máximo-palatinas: La aproximación funcional de Delaire. *Rev. Esp. Cir. Oral Maxillofac.*, 24:13-9, 2002.
- Gil-da-Silva-Lopes, V. L. & Monlleó, I. L. Risk factors and the prevention of oral clefts. *Braz. Oral Res.*, 28 Spec. No:1-5, 2014.
- Herkrath, A. P. C. de Q.; Herkrath, F. J.; Rebelo, M. A. B. & Vettore, M. V. Parental age as a risk factor for non-syndromic oral clefts: a meta-analysis. *J. Dent.*, 40(1):3-14, 2012.
- Hernandez, R. K.; Werler, M. M.; Romitti, P.; Sun, L.; Anderka, M. & National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 206(3):228.e1-8, 2012.
- Honein, M. A.; Rasmussen, S. A.; Reefhuis, J.; Romitti, P. A.; Lammer, E. J.; Sun, L. & Correa, A. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*, 18(2):226-33, 2007.
- Instituto Nacional de Estadísticas. *XVII Censo de Población y VII Censo de Vivienda.* Santiago de Chile, Instituto Nacional de Estadísticas, Gobierno de Chile, 2012.
- Lin, K. J.; Mitchell, A. A.; Yau, W. P.; Louik, C. & Hernández-Díaz, S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*, 23(5):699-705, 2012.
- Markus, A. F.; Delaire, J. & Smith, W. P. Facial balance in cleft lip and palate. I. Normal development and cleft palate. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 30(5):287-95, 1992.
- Ministerio de Salud. *Guía Clínica Fisura Labiopalatina.* Santiago de Chile, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2009. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220f6b9b01b4176e04001011f0113b7.pdf>
- Názer, H. J. & Cifuentes, O. L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev. Med. Chile*, 139(1):72-8, 2011.
- Názer, J.; Diaz, G. & Pizarro, M. Malformaciones congénitas I. Estudio clínico y epidemiológico. *Pediatría*, 21(4):295-303, 1978.
- Ordóñez, A. M. P.; Názer, H. J.; Águila, R. A. & Cifuentes, O. L. Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudio ECLAMC 1971-1999. *Rev. Med. Chile*, 131(4):404-11, 2003.
- Pradat, P.; Robert-Gnansia, E.; Di Tanna, G. L.; Rosano, A.; Lisi, A.; Mastroiacovo, P. & Contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 67(12):968-70, 2003.
- Romitti, P. A.; Sun, L.; Honein, M. A.; Reefhuis, J.; Correa, A. & Rasmussen, S. A. (2007). Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am. J. Epidemiol.*, 166(7):775-85, 2007.
- Sepúlveda, T. G.; Palomino, Z. H. & Cortés, A. J. Prevalencia de fisura labiopalatina e indicadores de riesgo: Estudio de la población atendida en el Hospital Clínico Félix Bulnes de Santiago de Chile. *Rev. Esp. Cir. Oral Maxillofac.*, 30(1):17-25, 2008.

Dirección para correspondencia:  
Erita Cordero  
Sergio Livingstone Pohlhammer 943  
Independencia  
Santiago  
CHILE

E-mail: eritac@gmail.com  
eritac@yahoo.com