



ORIGINAL

Estudio ecológico en México (2003-2009) sobre labio y/o paladar hendido y factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación asociados

C.A. González-Osorio^a, C.E. Medina-Solís^{b,*}, A.P. Pontigo-Loyola^b,
J.F. Casanova-Rosado^c, M. Escoffíe-Ramírez^d, M.G. Corona-Tabares^a y G. Maupomé^e

^a Unidad Académica de Odontología, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit, México

^b Área Académica de Odontología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México

^c Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Campeche, Campeche, Campeche, México

^d Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México

^e Indiana University/Purdue University, Indianapolis School of Dentistry, Indianápolis, Indiana, The Regenstrief Institute, Inc., Indianápolis, Indiana, Estados Unidos

Recibido el 26 de agosto de 2010; aceptado el 17 de enero de 2011

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Labio hendido;
Paladar hendido;
Epidemiología;
Estudio ecológico

Resumen

Objetivo: Analizar de 2003 a 2009 las tasas de labio y/o paladar hendido (LPH) en México y determinar su asociación a nivel ecológico con variables sociodemográficas, socioeconómicas y de contaminación.

Material y métodos: Se realizó un estudio ecológico utilizando datos de la incidencia de LPH. También se incluyó información en cuanto a aspectos sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación, obtenida de instituciones públicas gubernamentales. Se utilizó como variable dependiente la tasa de incidencia del LPH, y como variables independientes los indicadores socioeconómicos, sociodemográficos y de contaminación. En el análisis se utilizaron las pruebas de correlación de Spearman y de la chi cuadrado.

Resultados: Durante el período estudiado se presentaron 10.573 nuevos casos de LPH (promedio de 1.510,43 por año). Los estados con mayor tasa de LPH (x 1.000 nacidos) fueron: en 2003 Distrito Federal (1,76), en 2004 Jalisco (2,62), en 2005 Oaxaca (1,66), en 2006 Estado de México (1,29), en 2007, 2008 y 2009 Jalisco (2,17, 2,92 y 1,99, respectivamente). Los varones fueron los más afectados ($p < 0,05$). Las variables correlacionadas positivamente a las tasas de LPH fueron: población total, residuos sólidos, esperanza de vida, sólidos urbanos; y negativamente: porcentaje de consumidores altos de alcohol y abuso o dependencia de alcohol.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cemedinas@yahoo.com (C.E. Medina-Solís).

Conclusiones: Jalisco fue el estado más afectado cada año. Se encontraron correlaciones ecológicas entre las tasas de LPH con factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación, aunque de forma inversa con el consumo de alcohol. Es necesario realizar estudios epidemiológicos más detallados sobre el tema para caracterizar adecuadamente los factores de riesgo en poblaciones mexicanas.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cleft lip;
Cleft palate;
Epidemiology;
Ecologic study

Ecologic study in Mexico (2003-2009) on cleft lip and/or palate and associated sociodemographic, socioeconomic and pollution factors

Abstract

Objective: To analyze the rates of cleft lip and/or cleft palate (CLP) in Mexico between 2003 and 2009 and assess their association with variables at ecological level, sociodemographic, socioeconomic, and pollution.

Material and methods: An ecological study was conducted with data from the 32 states of Mexico for incidence of CLP, obtained from the Ministry of Health. We included sociodemographic, socioeconomic, and pollution information, obtained from governmental agencies. CLP incidence rates were used as dependent variable; independent variables were socioeconomic, demographic and pollution indicators. Statistical analysis was performed using Spearman correlation and χ^2 tests.

Results: During the study period 10573 new cases presented (mean 1510.43 per year). The States with the highest rate (per 1000 births) were: in 2003 the Federal District (Mexico City) (1.76), in 2004 Jalisco (2.62), in 2005 Oaxaca (1.66), in 2006 the State of Mexico (1.29), in 2007, 2008 and 2009 Jalisco (2.17, 2.92, and 1.99). For all the years men were more likely affected than women ($P < .05$). Variables found positively correlated to LPH rates were total population, solid waste, life expectancy, urban solid waste. The variables negatively correlated were population percentages of high alcohol users, and of alcohol abuse or addiction.

Conclusions: The State of Jalisco was one of the most affected locations over the years. Ecologic positive correlations existed between cleft lip and/or palate and sociodemographic, socioeconomic, and pollution factors. Incidence rate was negatively correlated with alcohol use and abuse. More detailed epidemiological studies are needed to fully characterize risk factors in Mexican populations.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Entre las malformaciones congénitas, una de las más comunes son las hendiduras orofaciales, fundamentalmente la de labio y/o paladar hendido (LPH), lo cual las hace que representen un problema de salud bucodental. Se definen como una apertura alargada que se deriva de una falta de fusión de determinadas partes durante el desarrollo embrionario. La inexactitud de unión de las estructuras que forman el labio y el paladar se produce en los primeros meses de desarrollo embrionario por exposición a una noxa entre la cuarta y duodécima semana de gestación, siendo la sexta la de mayor riesgo¹⁻³. Además del impacto que tiene para el paciente en aspectos funcionales y emocionales a lo largo de la vida, el costo para su atención por un equipo multidisciplinario representa una carga para el sistema de salud, al igual que para los hogares^{2,4}. Las áreas afectadas por las fisuras bucales usualmente son el labio superior, el reborde alveolar, el paladar duro y el paladar blando. Ligeramente más del 50% son fisuras combinadas del labio y el paladar, y aproximadamente la cuarta parte de ellas es bilateral³. Las frecuencias que se dan para estas malformaciones son variables, desde

1 en 500 nacimientos en poblaciones asiáticas, a 1 en 2.500 en raza negra y 1 en 1.000 entre caucásicos, hispánicos y latinos⁵. Para México tienen una incidencia de alrededor de 1,1 a 1,39 por cada 1.000 nacidos vivos registrados; además, ocupan el primer lugar entre todas las anomalías congénitas⁶.

El origen del LPH es multifactorial, y se las puede dividir en genéticas y ambientales. Las causas de índole ambiental pueden agruparse en tres clases: físicas, químicas y biológicas. A los factores ambientales, por modificar el desarrollo embriológico produciendo deformaciones, se les ha llamado teratógenos⁷. Las investigaciones sobre factores de riesgo de LPH han demostrado, por ejemplo, que la frecuencia de niños con tales anomalías es más común en madres epilépticas que ingieren anticonvulsivantes durante el primer trimestre de embarazo. Se los ha relacionado con enfermedades agudas, especialmente influenza⁸. En diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que este tipo de anomalía se debe probablemente a la interacción con fármacos o cualquier otra droga, el consumo de alcohol, tabaquismo materno, edad materna, diabetes en el embarazo, abortos anteriores, aspectos genéticos y

nutricionales, el uso de pesticidas en agricultura, radiación ionizante, agentes infecciosos, estrés, antecedentes familiares y presencia de otra malformación craneofacial^{3,7-13}. Algunos autores en México y otras partes del mundo también han mostrado como factores de riesgo para LPH variables sociodemográficas, socioeconómicas y contaminantes¹³⁻¹⁶. Las fisuras de labio son más frecuentes en el género masculino, mientras que las fisuras aisladas del paladar son más comunes en las mujeres. La incidencia del labio fisurado es más incidente del lado izquierdo que en el derecho³.

El LPH, al igual que otras malformaciones, como los defectos del tubo neural, pueden ser prevenibles, diagnosticados y manejados oportunamente, otorgando a la madre atención médica de calidad antes y durante el embarazo. En el ámbito internacional, así como en México, se ha establecido como medida de prevención que a toda mujer en edad reproductiva se le recomendará una ingesta diaria de ácido fólico de 400 µg/día o 0,4 mg, especialmente durante la etapa periconcepcional (3 meses previos al embarazo y hasta la semana 12 de la gestación)¹⁷⁻²⁰. El objetivo del presente estudio fue analizar entre los años 2003 y 2009 las tasas de LPH en México y determinar su asociación a nivel ecológico con variables sociodemográficas, socioeconómicas y de contaminación.

Material y métodos

Se realizó un estudio ecológico de grupos múltiples²¹; de acuerdo con la definición de Borja, éste es el tipo de estudio ecológico más común. En un estudio analítico de comparación de grupos múltiples se evalúa la asociación entre los niveles de exposición promedio y la frecuencia de la enfermedad entre varios grupos; comúnmente grupos geográficos. La fuente de datos suelen ser las estadísticas de morbilidad y mortalidad rutinarias. De esta forma, la información referente a la incidencia de LPH fue utilizada como variable dependiente. Para los años 2003-2008 se recopiló por entidad federativa de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud²². Para el año 2009 no se habían publicado los resultados de LPH, así que para el cálculo de la tasa se emplearon las tasas de 2003 a 2008. Con esto se ajustaron las distorsiones que generan los cambios en los tamaños de las poblaciones a través de los años²³. Como variables independientes se emplearon variables socioeconómicas, sociodemográficas y de contaminación, que se presentan en la *tabla 1*. Éstas fueron obtenidas del Consejo Nacional de Población (CONAPO)²⁴⁻²⁶. La información sobre intoxicación por plaguicidas fue obtenida del Boletín Epidemiológico de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud²⁷. Los datos sobre la generación de residuos peligrosos y de generación de residuos sólidos se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INEGI), con información de la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT)²⁸. La información sobre consumo de tabaco, alcohol y otras drogas se obtuvo de la Encuesta Nacional de Adicciones 2008²⁹. Los datos fueron capturados en una base de datos en el programa Excel®. El análisis estadístico se realizó en STATA 9.0 utilizando la prueba de correlación de Spearman. Igualmente, utilizamos la prueba de la chi al cuadrado para detectar diferencias en la distribución de sexo por año y por estados.

Tabla 1 Variables sociodemográficas, socioeconómicas y de contaminación que fueron incluidas en el estudio.

Variables sociodemográficas y socioeconómicas

Para los años 2003-2009

1. Nacimientos
2. Esperanza de vida
3. Mortalidad infantil

Para el 2000

1. Índice de desarrollo humano
2. Índice Gini
3. Índice de Theil

Para el año 2005

1. Población total
2. % población analfabeta de 15 años o más
3. Población sin primaria completa de 15 años o más
4. % ocupantes en viviendas sin drenaje ni servicio sanitario
5. % ocupantes en viviendas sin energía eléctrica
6. % ocupantes en viviendas sin agua entubada
7. % viviendas con algún nivel de hacinamiento
8. % ocupantes en viviendas con piso de tierra
9. % población en localidades con menos de 5.000 habitantes
10. % población ocupada con ingreso de hasta 2 salarios mínimos
11. Índice de marginación
12. Grado de marginación
13. Lugar que ocupa en el contexto nacional
14. Esperanza de vida

Variables de contaminación y otras

1. Generación de residuos peligrosos (concentrado 2004-2007)
2. Generación de residuos sólidos (concentrado 2002-2008)
3. Intoxicación por plaguicidas (2002-2009)

Para el año 2008

1. Consumo de drogas
2. Consumo de tabaco
3. Consumo de alcohol
4. Exposición al humo de tabaco ambiental (HTA)

Para ver las definiciones de las variables pueden consultarse en los glosarios disponibles en las páginas a las que se hace referencia.

Resultados

Entre 2003 y 2009 (*tabla 2*) se presentaron en México un total de 10.573 (promedio de 1.510,43) nuevos casos de LPH. Durante el período estudiado, el año en que se observaron mayor número de nuevos casos fue en 2004, reportándose también la mayor tasa. Con relación al sexo, se observó que en todos los años los varones fueron los más afectados, con una proporción mujer-hombre menor en 2004 (1:1,17) y mayor en 2006 (1:1,59). En las *figuras 1 y 2* se muestran las tendencias de las tasas de LPH de cada año comparadas con la tasa nacional. A continuación, se presentan los resultados por cada año.

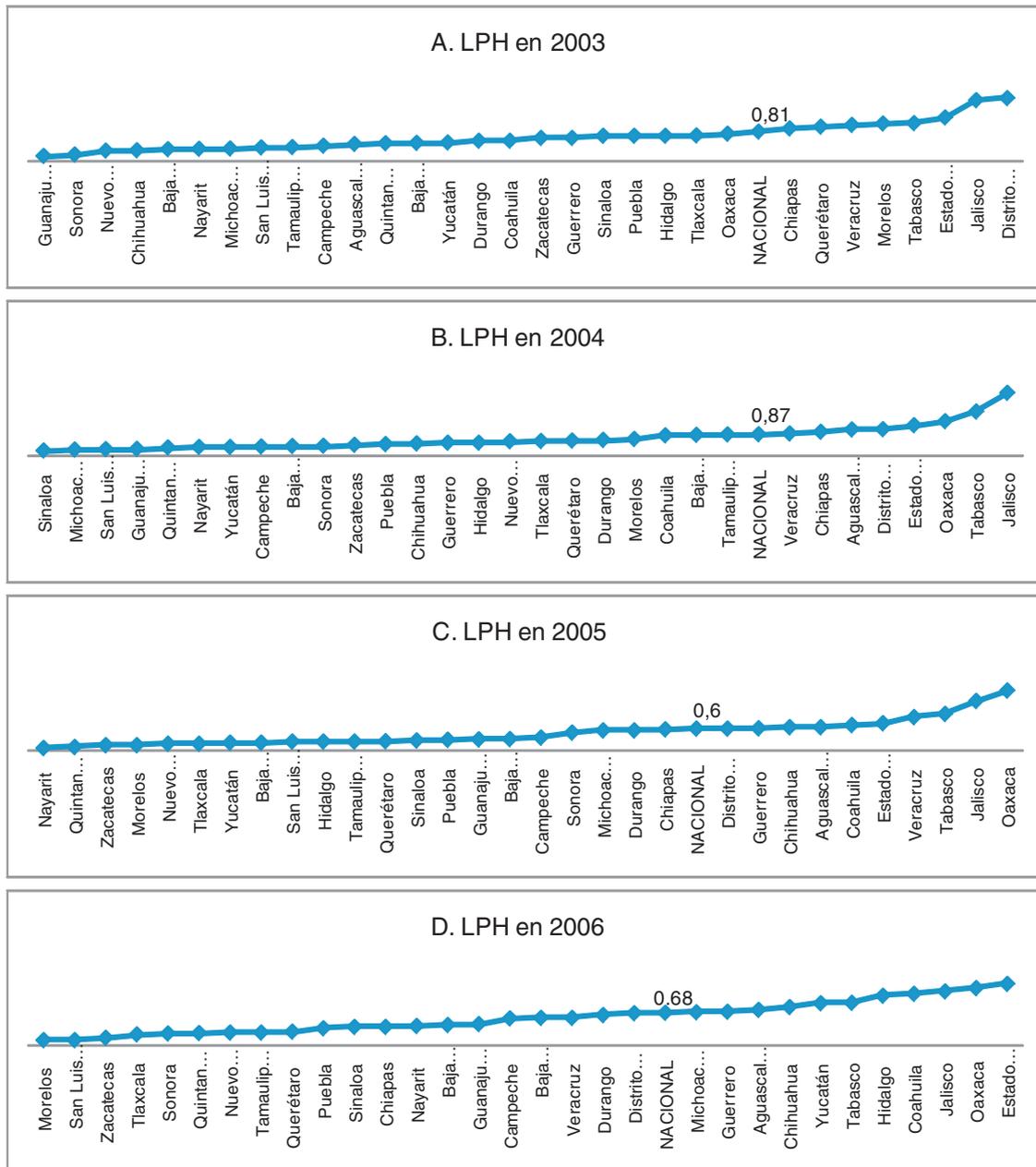


Figura 1 Tendencia de las tasas de labio y/o paladar hendido en los 32 Estados de la República Mexicana y la tasa nacional de 2003 a 2006.

Año 2003

La tasa nacional de LPH para este año fue de 0,81 por cada 1.000 nacidos vivos. Se observó que los estados de Distrito Federal, Jalisco y Estado de México fueron los que presentaron mayor tasa, con 1,76, 1,70 y 1,21, respectivamente. Colima, Guanajuato y Sonora resultaron ser los de menor tasa, con 0,09, 0,12 y 0,16, respectivamente (tabla 3). El total de nuevos casos para este año fue de 1.699, de los cuales 990 fueron del sexo masculino y 709 del femenino (tabla 2). En el análisis de correlación la variable respecto al aspecto sociodemográfico «población total» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH

($r=0,3560$; $p=0,0456$), esto es, que cuando se incrementó la población total igualmente aumentó la tasa de LPH.

Año 2004

En ese año la tasa nacional de LPH fue de 0,87 por cada 1.000 nacidos vivos. Se pudo apreciar Jalisco, con una tasa de 2,62, seguido de Tabasco con 1,83 y Oaxaca con 1,42, como los estados que presentaron las más altas tasas de LPH. En contraste, Colima, Sinaloa y Michoacán fueron los de menor tasa con 0,10, 0,18 y 0,22, respectivamente (tabla 3). En el ámbito nacional, el total de casos que presentó este año fue de 1.760, de los cuales 959 fueron

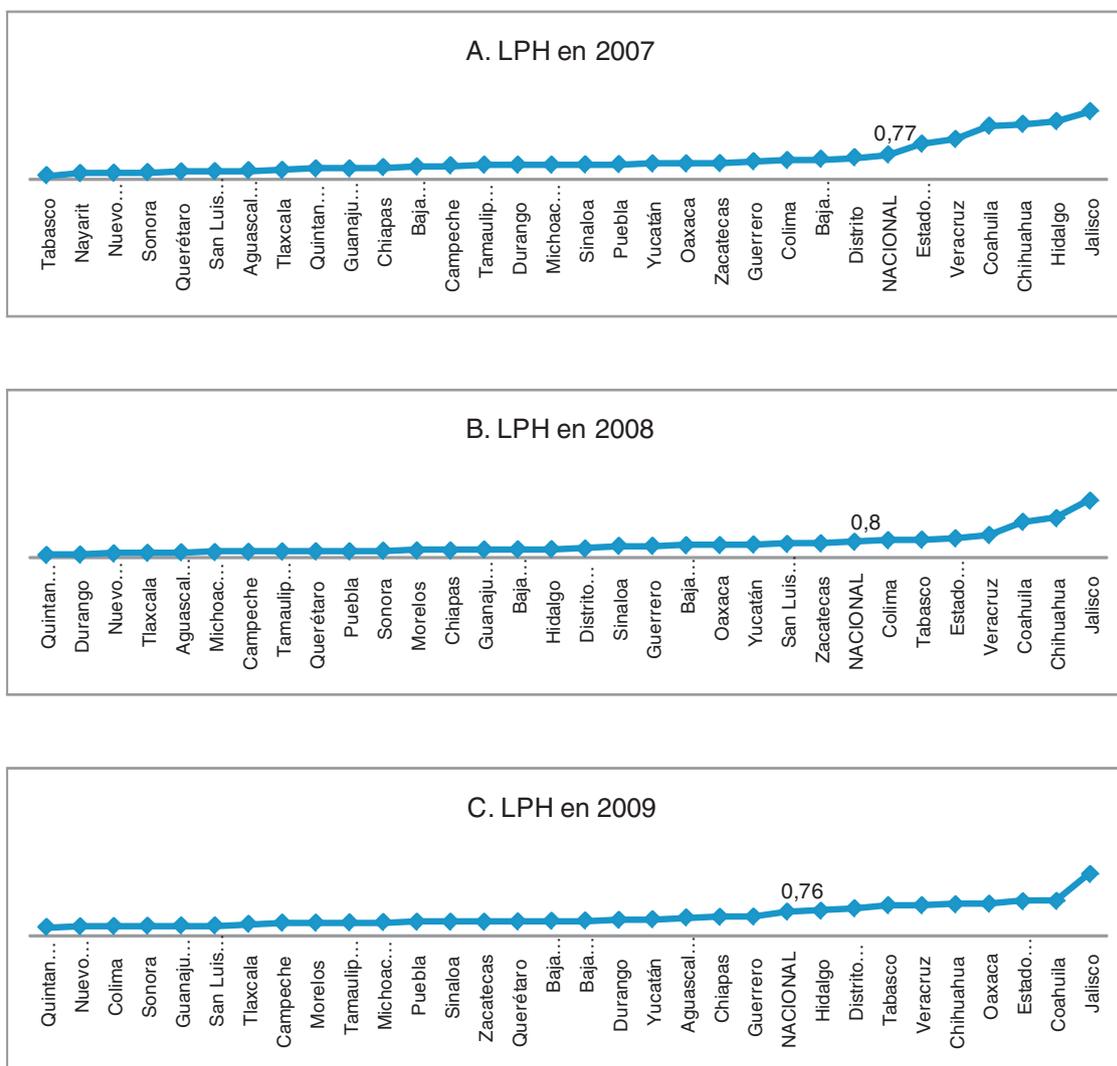


Figura 2 Tendencia de las tasas de labio y/o paladar hendido en los 32 Estados de la República Mexicana y la tasa a nivel nacional de 2007 a 2009.

varones y 810 mujeres (tabla 2). En el análisis de correlación, la variable de contaminación «residuos sólidos 2004» demostró estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r = 0,5426$; $p = 0,0013$); esto es, cuando aumentaron los residuos sólidos aumentó la tasa de LPH. Respecto a la

variable «esperanza de vida 2004», ésta resultó estar correlacionada negativamente con la tasa de LPH ($r = -0,3946$; $p = 0,0254$). Esto significa que cuando la esperanza de vida aumentó, disminuyó la tasa de LPH.

Tabla 2 Distribución del LPH por sexo entre 2003 y 2008.

Año	Varones	Mujeres	Total	Relación M:V
2003	990	709	1.699	1,40
2004	950	810	1.760	1,17
2005	710	488	1.198	1,45
2006	837	525	1.362	1,59
2007	885	643	1.528	1,38
2008	916	639	1.555	1,43
2009 ^a	ND	ND	1.471	ND
Promedio	881,33	635,66	1.510,43	1,37

$p = 0,0014$.
 ND: no disponible.
^a Estimaciones basadas en las tasas de años previos y en los nacimientos de 2009.

Año 2005

En el año del 2005 la tasa nacional de LPH fue de 0,60 por cada 1.000 nacidos vivos. Se identificaron Oaxaca, Jalisco y Tabasco como aquellos con mayores tasas, con 1,66, 1,37 y 1,01, respectivamente. Los estados que mostraron menor tasa fueron Colima, Nayarit y Quintana Roo, con 0,00, 0,06 y 0,09, respectivamente (tabla 4). En total, se reportaron para este año 1.198 nuevos casos de LPH, de éstos, 710 fueron varones y 488 mujeres (tabla 2). En el análisis de correlación, la variable referente a contaminación «sólidos urbanos 2005» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r = 0,4479$; $p = 0,0101$); esto es, que cuando aumentaron los sólidos urbanos también aumentó la tasa de LPH. La variable «población total» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH

Tabla 3 Distribución de los casos y las tasas en los años 2003 y 2004.

Estado	V 2003	M 2003	G 2003	NV	Tasa ^a	V 2004	M 2004	G 2004	NV	Tasa ^a
Aguascalientes	5	6	11	23.711	0,46	13	12	25	23.294	1,07
Baja California	13	14	27	55.227	0,49	7	13	20	54.063	0,37
Baja California Sur	3	0	3	9.686	0,31	6	2	8	9.485	0,84
Campeche	4	2	6	14.756	0,41	3	2	5	14.271	0,35
Coahuila	15	13	28	51.371	0,55	25	16	41	50.126	0,82
Colima	1	0	1	10.568	0,09	1	0	1	10.264	0,10
Chiapas	50	40	90	99.839	0,90	62	33	95	97.731	0,97
Chihuahua	11	8	19	66.924	0,28	12	19	31	64.764	0,48
Distrito Federal	144	102	246	139.596	1,76	83	62	145	134.172	1,08
Durango	11	7	18	32.678	0,55	15	5	20	31.505	0,63
Guanajuato	8	5	13	110.191	0,12	18	8	26	105.663	0,25
Guerrero	27	19	46	73.193	0,63	19	17	36	70.210	0,51
Hidalgo	20	13	33	48.041	0,69	14	10	24	46.867	0,51
Jalisco	134	102	236	138.763	1,70	182	171	353	134.629	2,62
Estado de México	207	129	336	278.328	1,21	191	150	341	272.428	1,25
Michoacán	17	11	28	85.310	0,33	7	11	18	80.831	0,22
Morelos	20	12	32	30.814	1,04	13	7	20	29.721	0,67
Nayarit	2	4	6	18.945	0,32	3	3	6	18.117	0,33
Nuevo León	16	6	22	81.162	0,27	27	18	45	79.036	0,57
Oaxaca	35	21	56	74.661	0,75	60	42	102	71.764	1,42
Puebla	53	28	81	117.713	0,69	23	29	52	115.443	0,45
Querétaro	17	14	31	32.479	0,95	7	12	19	31.739	0,60
Quintana Roo	3	8	11	22.906	0,48	5	2	7	22.935	0,31
San Luis Potosí	9	10	19	52.299	0,36	4	8	12	50.634	0,24
Sinaloa	21	15	36	52.523	0,69	9	0	9	49.607	0,18
Sonora	7	1	8	48.861	0,16	8	10	18	47.311	0,38
Tabasco	20	23	43	40.969	1,05	35	38	73	39.885	1,83
Tamaulipas	7	15	22	59.617	0,37	17	33	50	58.226	0,86
Tlaxcala	11	5	16	22.730	0,70	9	4	13	22.385	0,58
Veracruz	81	58	139	139.549	1,00	63	59	122	135.909	0,90
Yucatán	7	10	17	33.767	0,50	6	5	11	32.883	0,33
Zacatecas	11	8	19	29.962	0,63	3	9	12	28.562	0,42
Nacional	990	709	1.699	2.097.139	0,81	950	810	1760	2.034.460	0,87
p ^b	0,3680				0,0034					

M: mujeres; G: general; NV: nacidos vivos en el año; V: varones.

^a Tasa x 1.000 nacidos vivos.

^b Chi al cuadrado, casos del año en cada estado por sexo.

($r=0,5747$; $p=0,0006$), lo cual demuestra que cuando aumentó la población total también aumentó la tasa de LPH. Respecto a la variable de contaminación «residuos sólidos 2005», se observó una correlación positiva con la tasa de LPH ($r=0,5421$; $p=0,0014$), lo que significa que cuando aumentaron los residuos sólidos igual lo hizo la tasa de LPH. La variable «esperanza de vida 2005» resultó estar correlacionada negativamente con la tasa de LPH ($r=-0,4270$; $p=0,0148$), lo cual hace suponer que cuando aumentó la esperanza de vida, la tasa de LPH disminuyó. La variable de contaminación «sólidos urbanos acumulados 2005-2006» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,4400$; $p=0,0117$); esto es, que cuando aumentaron los sólidos urbanos también aumentó la tasa de LPH.

Año 2006

Para este año fue de 0,68 la tasa nacional de LPH por cada 1.000 nacidos vivos. En el análisis de las tasas para

este año resultó que el Estado de México con 1,29, Oaxaca con 1,20 y Jalisco con 1,13 presentaron las máximas tasas. A diferencia de Colima, Morelos y San Luis Potosí, los cuales obtuvieron la mínima tasa de 0,10 cada una (tabla 4). En general, 1.362 casos fueron reportados para este año, de los cuales 837 fueron del sexo masculino y 525 del femenino (tabla 2). En el análisis de correlación la variable concerniente a contaminación «sólidos urbanos 2006» implicó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,4003$; $p=0,0284$): esto significa que cuando aumentaron los sólidos urbanos también aumentó la tasa de LPH. La variable referente «población total» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,3723$; $p=0,0359$); esto es, que cuando aumentó la población total también aumentó la tasa de LPH. La variable que corresponde a contaminación «residuos sólidos 2006» refirió estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,3465$; $p=0,0521$), indicando que cuando se incrementaron los residuos sólidos igualmente aumentó la tasa de LPH. La variable «esperanza de vida 2006» se observó

Tabla 4 Distribución de los casos y las tasas en los años 2005 y 2006.

Estado	V 2005	M 2005	G 2005	NV	Tasa ^a	V 2006	M 2006	G 2006	NV	Tasa ^a
Aguascalientes	6	9	15	23.260	0,64	10	7	17	23.010	0,74
Baja California	5	12	17	54.081	0,31	25	6	31	54.443	0,57
Baja California Sur	2	0	2	9.493	0,21	2	2	4	9.555	0,42
Campeche	3	2	5	14.153	0,35	5	3	8	14.221	0,56
Coahuila	26	9	35	49.671	0,70	26	27	53	48.902	1,08
Colima	0	0	0	10.170	0,00	0	1	1	10.176	0,10
Chiapas	34	23	57	97.474	0,58	17	20	37	96.384	0,38
Chihuahua	21	20	41	63.798	0,64	24	26	50	62.561	0,80
Distrito Federal	47	32	79	130.827	0,60	53	34	87	130.812	0,67
Durango	9	8	17	30.993	0,55	9	10	19	30.377	0,63
Guanajuato	20	11	31	103.790	0,30	23	22	45	102.279	0,44
Guerrero	25	17	42	68.708	0,61	37	10	47	66.918	0,70
Hidalgo	5	6	11	46.466	0,24	25	23	48	45.978	1,04
Jalisco	107	75	182	132.991	1,37	100	48	148	131.402	1,13
Estado de México	129	73	202	270.754	0,75	217	131	348	268.903	1,29
Michoacán	27	16	43	78.574	0,55	45	8	53	77.070	0,69
Morelos	4	0	4	29.235	0,14	1	2	3	29.010	0,10
Nayarit	1	0	1	17.735	0,06	3	4	7	17.487	0,40
Nuevo León	4	10	14	78.195	0,18	8	12	20	77.514	0,26
Oaxaca	63	54	117	70.529	1,66	48	35	83	69.446	1,20
Puebla	23	10	33	115.116	0,29	22	18	40	113.884	0,35
Querétaro	6	2	8	31.671	0,25	6	3	9	31.815	0,28
Quintana Roo	0	2	2	23.397	0,09	4	2	6	23.995	0,25
San Luis Potosí	9	3	12	49.990	0,24	2	3	5	49.148	0,10
Sinaloa	6	7	13	48.094	0,27	12	6	18	47.215	0,38
Sonora	17	6	23	46.643	0,49	6	5	11	45.827	0,24
Tabasco	27	13	40	39.507	1,01	20	15	35	39.220	0,89
Tamaulipas	7	7	14	57.733	0,24	14	1	15	57.190	0,26
Tlaxcala	3	1	4	22.404	0,18	2	3	5	22.305	0,22
Veracruz	67	56	123	134.221	0,92	44	32	76	132.463	0,57
Yucatán	4	3	7	32.696	0,21	23	6	29	32.876	0,88
Zacatecas	3	1	4	27.881	0,14	4	0	4	27.297	0,15
Nacional	710	488	1.198	2.010.250	0,60	837	525	1.362	1.989.683	0,68
p ^b	0,1032				0,0001					

M: mujeres; G: general; NV: nacidos vivos en el año; V: varones.

^a Tasa x 1.000 nacidos vivos.

^b Chi al cuadrado, casos del año en cada estado por sexo.

que estaba correlacionada negativamente con la tasa de LPH ($r = -0,3402$; $p = 0,0568$), lo cual quiere decir que cuando la esperanza de vida crece, la tasa de LPH es menor.

Año 2007

Por cada 1.000 nacidos vivos la tasa nacional de LPH fue de 0,77 en este año. Al examinar todas las entidades federativas en las que se observó mayor tasa de nuevos casos de LPH fueron Jalisco, Hidalgo y Chihuahua con 2,17, 1,85 y 1,76, en ese orden. En contraparte, Morelos, Tabasco y Nayarit fueron los estados en los cuales se observó una menor tasa de LPH con 0,07, 0,10 y 0,17, respectivamente (tabla 5). El número total de nuevos casos en este período fue de 1.528, distribuyéndose en 885 varones y 643 mujeres (tabla 2). En el análisis de correlación, la variable referente a contaminación «sólidos urbanos 2007» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r = 0,4050$; $p = 0,0215$); esto significa que cuando se incrementaron los

sólidos urbanos también la tasa de LPH aumentó. La variable de contaminación «residuos sólidos 2007» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r = 0,3476$; $p = 0,0513$); esto quiere decir que cuando aumentaron los residuos sólidos, la tasa de LPH también aumentó.

Año 2008

La tasa nacional de LPH para este año fue de 0,80 por cada 1.000 nacidos vivos. Para este año, de acuerdo con lo reportado se consideró a los estados de Jalisco (2,92), Chihuahua (2,02) y Coahuila (1,83) con las mayores tasas de LPH. Por el contrario, las menores tasas fueron observadas en Nayarit, Quintana Roo y Durango con 0,06, 0,12 y 0,14, para cada uno (tabla 5). Nacionalmente, se acumularon 1.555 casos en este lapso, de los cuales 916 fueron varones y 639 mujeres (tabla 2). En el análisis de correlación, la variable perteneciente a contaminación «sólidos urbanos 2008» estuvo correlacionada positivamente con la tasa de LPH

Tabla 5 Distribución de los casos y las tasas en los años 2007 y 2008.

Estado	V 2007	M 2007	G 2007	NV	Tasa ^a	V 2008	M 2008	G 2008	NV	Tasa ^a
Aguascalientes	5	1	6	22.812	0,26	5	1	6	22.658	0,26
Baja California	18	3	21	54.819	0,38	25	9	34	55.254	0,62
Baja California Sur	4	2	6	9.598	0,63	4	0	4	9.643	0,41
Campeche	3	3	6	14.285	0,42	1	3	4	14.348	0,28
Coahuila	44	38	82	48.183	1,70	60	27	87	47.547	1,83
Colima	4	2	6	10.177	0,59	6	3	9	10.175	0,88
Chiapas	18	16	34	95.664	0,36	27	6	33	95.088	0,35
Chihuahua	57	51	108	61.423	1,76	73	49	122	60.400	2,02
Distrito Federal	62	27	89	130.761	0,68	24	35	59	130.452	0,45
Durango	8	5	13	29.840	0,44	2	2	4	29.356	0,14
Guanajuato	17	15	32	100.933	0,32	29	11	40	99.649	0,40
Guerrero	25	11	36	65.504	0,55	21	17	38	64.229	0,59
Hidalgo	58	26	84	45.495	1,85	9	10	19	45.037	0,42
Jalisco	136	146	282	130.021	2,17	199	177	376	128.731	2,92
Estado de México	188	112	300	266.883	1,12	155	106	261	264.983	0,98
Michoacán	13	20	33	75.767	0,44	11	9	20	74.510	0,27
Morelos	2	0	2	28.824	0,07	7	3	10	28.646	0,35
Nayarit	2	1	3	17.257	0,17	1	0	1	17.039	0,06
Nuevo León	6	8	14	76.871	0,18	10	5	15	76.286	0,20
Oaxaca	21	12	33	68.607	0,48	22	21	43	67.854	0,63
Puebla	37	15	52	112.872	0,46	23	12	35	112.008	0,31
Querétaro	4	3	7	31.969	0,22	4	6	10	32.128	0,31
Quintana Roo	6	2	8	24.636	0,32	1	2	3	25.298	0,12
San Luis Potosí	8	3	11	48.453	0,23	20	13	33	47.835	0,69
Sinaloa	12	9	21	46.438	0,45	13	14	27	45.719	0,59
Sonora	5	4	9	45.070	0,20	7	8	15	44.394	0,34
Tabasco	4	0	4	38.908	0,10	24	11	35	38.590	0,91
Tamaulipas	18	7	25	56.680	0,44	10	7	17	56.224	0,30
Tlaxcala	2	4	6	22.191	0,27	2	3	5	22.096	0,23
Veracruz	77	89	166	130.965	1,27	92	57	149	129.608	1,15
Yucatán	13	3	16	33.067	0,48	20	2	22	33.253	0,66
Zacatecas	8	5	13	26.761	0,49	9	10	19	26.246	0,72
Nacional	885	643	1.528	1.971.734	0,77	916	639	1.555	1.955.284	0,80
p ^b	0,0001				0,0016					

M: mujeres; G: general; NV: nacidos vivos en el año; V: varones.

^a Tasa x 1.000 nacidos vivos.

^b Chi al cuadrado, casos del año en cada estado por sexo.

($r=0,3834$; $p=0,0365$), indicando que cuando aumentaron los sólidos urbanos igualmente aumentó la tasa de LPH. La variable sociodemográfica «población total 2008» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,3575$; $p=0,0446$), lo cual señala que cuando aumentó la población total también aumentó la tasa de LPH. Por otro lado, la variable sobre consumo de alcohol «porcentaje de bebedores de alcohol altos 2008» se correlacionó negativamente con la tasa de LPH ($r=-0,4704$; $p=0,0066$): esto significa que cuando aumentó el porcentaje de bebedores de alcohol alto en los estados, disminuyó la tasa de LPH. De igual forma se observó que la variable «abuso o dependencia del alcohol 2008» estuvo correlacionada negativamente con la tasa de LPH ($r=-0,4551$; $p=0,0089$), sugiriendo que cuando se incrementó el porcentaje de personas que abusaban del alcohol, la tasa de LPH se redujo. La variable referente a contaminación «residuos sólidos 2008» mostró estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,3384$; $p=0,0582$), lo cual indica que al aumentar los residuos sólidos también aumentó la tasa de LPH.

Año 2009

Para este año, se observó una tasa global de 0,76, siendo Jalisco, Coahuila y Estado de México los que obtuvieron las mayores tasas con 1,99, 1,11 y 1,10, respectivamente. Nayarit fue el estado con menor tasa con 0,22, seguido de Quintana Roo con 0,26 y Nuevo León con 0,28. En total, se reportaron 1.471 casos. Como no se reportan los nacimientos por sexo no se pudieron estimar los casos por esta variable (tabla 6). En el análisis de correlación, la variable socio-demográfica «población total» mostró estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,4435$; $p=0,0110$); esto indica que cuando la población total aumentó también lo hizo la tasa de LPH. La variable de contaminación «sólidos urbanos 2008» resultó estar correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,4938$; $p=0,0055$); esto es, que cuando aumentaron los sólidos urbanos, aumentó la tasa de LPH. La variable de contaminación «residuos sólidos 2008» estuvo correlacionada positivamente con la tasa de LPH ($r=0,4116$; $p=0,0193$); esto es, que cuando

Tabla 6 Estimaciones de los casos y tasas para el año 2009.

Estado	G 2009	NV	Tasa ^a
Aguascalientes	13	22.537	0,57
Baja California	26	55.745	0,46
Baja California Sur	5	9.694	0,47
Campeche	6	14.410	0,40
Coahuila	52	46.996	1,11
Colima	3	10.173	0,29
Chiapas	56	94.624	0,59
Chihuahua	59	59.497	1,00
Distrito Federal	113	129.911	0,87
Durango	14	28.910	0,49
Guanajuato	31	98.462	0,31
Guerrero	38	63.068	0,60
Hidalgo	35	44.604	0,79
Jalisco	254	127.521	1,99
Estado de México	294	266.883	1,10
Michoacán	31	73.286	0,42
Morelos	11	28.483	0,40
Nayarit	4	16.830	0,22
Nuevo León	21	75.774	0,28
Oaxaca	69	67.166	1,02
Puebla	48	111.208	0,43
Querétaro	14	32.285	0,44
Quintana Roo	7	25.977	0,26
San Luis Potosí	15	47.269	0,31
Sinaloa	19	45.049	0,43
Sonora	13	43.796	0,30
Tabasco	37	38.270	0,97
Tamaulipas	23	55.817	0,41
Tlaxcala	8	22.013	0,36
Veracruz	124	128.348	0,97
Yucatán	17	33.427	0,51
Zacatecas	11	25.761	0,43
Nacional	1.471	1.943.794	0,76

G: general; N: nacidos vivos en el año.

^a Tasa x 1.000 nacidos vivos.

aumentaron los residuos sólidos, se incrementó la tasa de LPH.

Discusión

Los resultados del estudio demuestran que durante el período estudiado se presentaron más de 1.500 nuevos casos de LPH cada año, con una tasa nacional de 0,60 a 0,87 por cada 1.000 nacidos vivos. El estudio también permitió identificar los estados que presentan mayor problema de LPH de acuerdo a sus tasas. La información proporcionada por las instituciones como INEGI, CONAPO, SEMARNAT, INSP, Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud y el Boletín Epidemiológico de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud nos permitió determinar las variables del perfil sociodemográfico, socioeconómico y de contaminación que se encuentran correlacionadas a nivel ecológico con el LPH.

En este sentido, la utilización de datos de registros oficiales de morbilidad y mortalidad poblacional es una

práctica común en la investigación en salud que incluye una amplia gama de enfermedades y muertes por enfermedades específicas^{20,30-33}. Por ejemplo, se han realizado estudios sobre LPH alrededor del mundo como el nuestro en el que se utilizan registros tanto hospitalarios como poblacionales³⁴⁻³⁷. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la calidad, fiabilidad y utilidad de este tipo de estadísticas dependen de diferentes factores; entre los que podemos mencionar: la carga de trabajo en los hospitales del Sistema de Salud por la falta de recurso humano y financiero, la cobertura en cuanto a los nacimientos dentro del Sistema de Salud, la obligatoriedad de reporte en el subsistema privado de salud, el desconocimiento en el lenguaje utilizado por el registro, la precisión y exactitud en la definición de un caso, entre otros. En epidemiología se aplica el término registro al fichero de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular, o a otras condiciones relevantes de salud como el LPH, en una población definida, de tal manera que los casos puedan ser relacionados con la población de base. Los registros definidos así se consideran poblacionales, mientras que se denominan hospitalarios

o clínicos, cuando se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica. En los registros de enfermedades de base poblacional la información procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una determinada enfermedad. Para el caso del LPH en México, la información epidemiológica es sobre los nacimientos con dicho defecto. Su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia del defecto. Por tanto, una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud de la enfermedad en el área geográfica que abarcan. Permiten también conocer la evolución en el tiempo de la incidencia, lo cual es relevante para las políticas de promoción y prevención. Además, si se disponen de otras variables se pueden identificar algunos factores de riesgo^{31,38}.

Aunque no existe con precisión un estudio que demuestre el factor que desencadena el defecto congénito⁵, este estudio permite lanzar hipótesis sobre variables de distinta naturaleza. Algo que es consistente con estudios de diversas partes del mundo es que, en general, los varones son más afectados por los defectos orofaciales⁵. Es necesario destacar que también se reporta que las fisuras de labio son más frecuentes en el género masculino, mientras que las fisuras aisladas del paladar son más comunes en las mujeres³. Es importante hacer notar que con relación al alcoholismo, nuestros resultados fueron distintos a los reportes en otras partes del mundo que mencionan que a mayor consumo de alcohol el riesgo de LPH también aumenta. Sin embargo, no hay que olvidar que nuestras mediciones son a nivel grupal. No obstante, este estudio no indica que las mujeres aumenten su consumo, y menos durante el desarrollo embrionario específicamente en los primeros 3 meses de embarazo, ya que se ha demostrado que interviene de manera que alteran los procesos de desarrollo del embrión³⁹⁻⁴².

De nuestros hallazgos es relevante mencionar que uno de los factores que predisponen a esta anomalía es el de perfil de contaminación, como lo fueron los residuos sólidos y sólidos urbanos: al aumentar dichos agentes la tasa de LPH de la misma manera se incrementó. De esta forma, se abre la oportunidad de investigación referente a éstos y otros contaminantes de manera individual. La esperanza de vida es un indicador de desarrollo del país. Se encontró que al aumentar este aspecto, la tasa de LPH decreció, lo cual podríamos interpretar que entre más desarrollado se encuentre cada estado, más serán las oportunidades que tienen las mujeres embarazadas para prevenir este defecto, posiblemente, a través de haber más recursos en la atención materno-infantil.

Indudablemente, este estudio presenta ciertas limitaciones que es conveniente tomar en cuenta para una correcta interpretación de los resultados; por lo limitado, de sus mediciones, los estudios ecológicos pueden ser más susceptibles de sesgos que los estudios que se basan en observaciones individuales. En este sentido, es posible que hayamos incurrido en una falacia ecológica; realizar inferencias individuales a partir de observaciones grupales. Existen variables confusoras que no fue posible controlar. La confusión, en este diseño, se refiere a variables que no son de interés intrínseco, pero que se encuentran relacionadas con las medidas agregadas de la enfermedad o exposición.

Al ser un estudio transversal se presenta el problema de ambigüedad temporal, que se refiere a medir al mismo tiempo la causa y el efecto. También pueden haber ocurrido problemas en cuanto a la migración de las personas expuestas; éstas pudieron haber emigrado antes de presentarse el evento. Igualmente, en este tipo de estudio existe la suposición que la exposición actual es la misma que la exposición pasada; en algunas ocasiones nosotros hicimos el análisis de la tasa de LPH de un año con la exposición del año pasado inmediato. Otra limitación menor es que no se distingue entre labio hendidado y paladar hendidado. Finalmente, debido a las limitaciones en las bases de datos utilizadas no diferenciamos entre los casos sindrómicos y los no sindrómicos.

En resumen, destacamos el valor de nuestra investigación como una de las primeras evaluaciones a escala nacional respecto de las tendencias epidemiológicas de LPH en México. Encontramos correlaciones ecológicas entre el LPH hendidado con factores sociodemográficos, socioeconómicos y de contaminación. Proponemos realizar estudios epidemiológicos más detallados sobre el tema, ya que no existen caracterizaciones detalladas de los factores, marcadores, e indicadores de riesgo a LPH en poblaciones mexicanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se llevó a cabo cuando la primera autora realizó su estancia como becaria del XV Programa de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico (Programa Delfín), en el Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Este manuscrito forma parte de la línea de investigación Bi-National/Cross-Cultural Health Enhancement Center.

Bibliografía

1. Quijano MC, Rivas J, Salas I, Salazar M, Sánchez B, Sierra CH. Aspectos sociodemográficos y clínicos de labio leporino y paladar fisurado en una población del suroccidente colombiano. *Revista de la Facultad Ciencias de la Salud Universidad del Cauca*. 2009;11:25–30.
2. Sacaquispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herdiana*. 2004;14:54–8.
3. Corbo Rodríguez MT, Torres Marimón EM. Labio y paladar fisurados, aspectos generales que se deben conocer en la atención primaria de salud. *Rev Cub Med Gen Integr*. 2001;4:379–85.
4. Escoffie-Ramírez M. Estudio de casos y controles en pacientes no sindrómicos con labio y/o paladar hendidado del hospital niño DIF Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México [tesis de maestría]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 2007.
5. Nazer J, Ramírez MC, Cifuentes L. Evolution of prevalence rates of orofacial clefts in a maternity of a Chilean clinical hospital. *Rev Med Chil*. 2010;138:567–72.
6. Dávalos-Rodríguez IP, Ramírez-Lizardo EJ, Mena JP, Ledezma-Rodríguez V, Omayra-Dávalos N, González-Mercado MG, et al. Non-syndromic cleft lip/cleft palate and C677T methylene-tetrahydrofolate reductase variant in Mexican children. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009;47:549–52.

7. Shi L, Chia E. A review of studies on maternal occupational exposures and birth defects, and the limitations associated with these studies. *Occup Med*. 2001;51:230–44.
8. Muñoz J, Bustos I, Quintero C, Giraldo A. Factores de riesgo para algunas anomalías congénitas en población Colombiana. *Rev de Salud Pública (Bogotá)*. 2001;3:268–82.
9. Krapels IP, Vermeij-Keers C, Müller M, De Klein A, Steegers-Theunissen RP. Nutrition and genes in the development of orofacial clefting. *Nutr Rev*. 2006;64:280–8.
10. Reyes-García JC, Caro MA, Vega P, Ospina JC, Garante I. Epidemiología y factores de riesgo en pacientes con hendiduras orales en poblaciones colombianas ubicadas a una altitud superior a los 2.000 metros sobre el nivel del mar. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2009;37:139–47.
11. Bretveld RW, Thomas CM, Scheepers PT, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:30.
12. Zarante I, López MA, Caro A, García-Reyes JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1434–7.
13. Dai L, Zhu J, Mao M, Li Y, Deng Y, Wang Y, et al. Time trends in oral clefts in Chinese newborns: data from the Chinese National Birth Defects Monitoring Network. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:41–7.
14. Durning P, Chestnutt IG, Morgan MZ, Lester NJ. The relationship between orofacial clefts and maternal deprivation in Wales. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44:203–7.
15. Escoffie-Ramírez M, Medina-Solís CE, Pontigo-Loyola AP, Acuña-González G, Casanova-Rosado JF, Colome-Ruiz GE. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2010;10:323–9.
16. Marshall EG, Harris G, Wartenberg D. Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;4:205–15.
17. Gómez-Alcalá AV, Rascón-Pacheco RA. La mortalidad infantil por malformaciones congénitas en México: un problema de oportunidad y acceso al tratamiento. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24:297–303.
18. O'Neill J. Do folic acid supplements reduce facial clefts? *Evid Based Dent*. 2008;9:82–3.
19. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis*. 2010;16:11–9.
20. Valdés-Hernández J, Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Navarrete-Hernández E. Mortalidad por defectos en el cierre del tubo neural en menores de 5 años de edad en México de 1998 a 2006. *Salud Publica Mex*. 2010;52:341–9.
21. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42:533–8.
22. Secretaría de Salud. Compendio de Anuarios de Morbilidad 1984-2008 [consultado 5/7/2010]. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
23. Boffi-Boggero H, Alvarez-Herrera C. Contribución al estudio de las enfermedades transmisibles mediante el uso de algunos métodos estadísticos. *Salud Argentina*. 1970;1:13–97.
24. Consejo Nacional de Población. Desarrollo Humano 2000. Base de datos por entidad federativa [consultado 5/7/2010]. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/indicesoc/IDH2000/html/cuadro1.xls>.
25. Consejo Nacional de Población. Índices de marginación 2005. Base de datos por entidad federativa [consultado 5/7/2010]. Disponible en: <http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/margina2005/AnexoA.xls>.
26. Consejo Nacional de Población. Indicadores demográficos básicos 1990-2030. 2010. Indicadores de la República Mexicana y por entidad federativa [consultado 5/7/2010]. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=125&Itemid=193.
27. Secretaría de Salud. Boletín epidemiología 2002-2009 [consultado 5/7/2010]. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/boletin.htm>.
28. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Información estadística. Temas. Medio ambiente. 1998-2008 [consultado 5/7/2010]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/soc/sis/sisept/default.aspx?t=mamb58&=est&c=6120>.
29. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008 [consultado 5/7/2010]. Disponible en: http://insp.mx/Portal/Inf/encuesta_adicciones08.php.
30. Salmerón-Castro J, Franco-Marina F, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991-1995. *Salud Publica Mex*. 1997;39:266–73.
31. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:249–57.
32. Torres-Cintrón M, Ortiz AP, Pérez-Irizarry J, Soto-Salgado M, Figueroa-Vallés NR, De La Torre-Feliciano T, et al. Incidence and mortality of the leading cancer types in Puerto Rico: 1987-2004. *P R Health Sci J*. 2010;29:317–29.
33. Suárez E, Calo WA, Hernández EY, Díaz EC, Figueroa NR, Ortiz AP. Age-standardized incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancer in Puerto Rico and among Non-Hispanics Whites, Non-Hispanic Blacks, and Hispanics in the USA. *BMC Cancer*. 2009;9:129.
34. Rodríguez-Dehli C, Mosquera-Tenreiro C, García-López E, Fernández-Toral J, Rodríguez-Fernández A, Riaño-Galán I, et al. Epidemiología de las fisuras labiales y palatinas durante los años 1990-2004 en Asturias. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:132–7.
35. Yassaei S, Mehrgerdy Z, Zareshahi G. Prevalence of cleft lip and palate in births from 2003-2006 in Iran. *Community Dent Health*. 2010;27:118–21.
36. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J*. 2011;48:66–81.
37. Shahrukh Hashmi S, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT, National Birth Defects Prevention Study. Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88:186–94.
38. Marrugat J, Sala J. Métodos de investigación en cardiología clínica (III). Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:48–57.
39. 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;166:775–85.
40. Leite IC, Paumgartten FJ, Koifman S. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns. *Cad Saude Publica*. 2002;18:17–31.
41. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:519–26.
42. Sulik KK. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:366–75.