



ORIGINAL

Epidemiología de las fisuras labiales y palatinas durante los años 1990–2004 en Asturias

C. Rodríguez Dehli^{a,g,*}, C. Mosquera Tenreiro^{b,g}, E. García López^{c,g}, J. Fernández Toral^{d,g},
A. Rodríguez Fernández^{e,g}, I. Riaño Galán^{a,g} y F. Ariza Hevia^{f,g}

^aServicio de Pediatría, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^bConsejería de Salud y Servicios Sanitarios de Asturias, Asturias, España

^cHospital V. Álvarez-Buylla, Mieres, Asturias, España

^dHospital Universitario Central de Asturias, Asturias, España

^eHospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^fServicio de Pediatría, Hospital de Jario, Asturias, España

^gRegistro de Defectos Congénitos de Asturias, Asturias, España

Recibido el 1 de marzo de 2009; aceptado el 6 de julio de 2009

Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Epidemiología;
Defectos congénitos;
Fisura labial;
Fisura palatina;
Anomalías asociadas;
Registro

Resumen

Introducción: Las fisuras labiales y palatinas son los defectos congénitos faciales más frecuentes.

Objetivo: Conocer la frecuencia de estos defectos en Asturias y realizar una descripción clinicoepidemiológica de sus anomalías asociadas.

Metodología: Análisis de los datos del Registro de Defectos Congénitos de Asturias de los años 1990–2004 sobre una población de 103.452 nacidos y comparación con el European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins y otros registros españoles.

Resultados: De los 145 casos registrados, el 26,9% eran fisuras labiales, el 28,3% eran fisuras labiopalatinas y el 44,8% eran fisuras palatinas. La prevalencia total de las fisuras labiales o palatinas fue de 14,4 por 10.000 nacidos. Un 18,6% tenía otros defectos asociados, y fueron más frecuentes las anomalías esqueléticas, las cardiovasculares y las del sistema nervioso central. Un 22,1% de las fisuras labiales y palatinas pertenecía a un síndrome o secuencia reconocida. El diagnóstico prenatal fue del 12,4%, principalmente en los casos polimalformados y síndromes.

Conclusiones: La prevalencia total de las fisuras labiales y palatinas en Asturias durante este período fue similar a la de otros registros europeos. Debido a la elevada asociación a otras anomalías, debe realizarse una búsqueda minuciosa de ellas, tanto en la ecografía prenatal como en la exploración del recién nacido.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crdehli@yahoo.es (C. Rodríguez Dehli).

KEYWORDS

Epidemiology;
Congenital defects;
Cleft lip;
Cleft palate;
Associated anomalies;
Registry

The epidemiology of cleft lip and palate over the period 1990–2004 in Asturias**Abstract**

Introduction: Cleft lip and palate (oral clefts) are the most common congenital facial defects.

Objective: To assess the prevalence of oral clefts and to describe the associated malformations in a geographically defined population.

Method: Data from the Asturias Registry of Congenital Defects were used to investigate the epidemiology of congenital facial clefts over the period 1990–2004 among the 103,452 births in the region. The results were also compared with data from EUROCAT and other Spanish registries.

Results: Out of 145 oral clefts recorded, cleft lip was 26.9%, cleft lip and palate 28.3% and cleft palate 44.8%. Total prevalence of oral clefts was 14.4 per 10,000 births. Other associated defects were found in 18.6% of the total cases, with skeletal, cardiovascular and central nervous systems being the the most common anomalies. Syndromes or sequences were found in 22% of clefts. A prenatal diagnosis was made in 12.4%.

Conclusion: The prevalence of oral clefts in Asturias over this period fell within the range reported for other European registries. An exhaustive prenatal ultrasound and examination of the affected newborns to look for other malformations should be considered in infants with clefts, due to the high association with them.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las fisuras de labio y de paladar son los defectos orofaciales congénitos más frecuentes, con una prevalencia variable en la literatura médica. Para su tratamiento es preciso un equipo multidisciplinario (neonatólogo, cirujano maxilofacial o plástico, logopeda, etc.). Estos defectos requieren cirugía a una temprana edad y suelen conllevar dificultad para la ganancia ponderal así como una posible insuficiencia velopalatina residual. Pueden presentarse asociados a otros defectos congénitos, como los del sistema nervioso central o las cardiopatías^{1–6}.

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de las fisuras de labio o paladar en Asturias y su evolución en el tiempo, así como compararlas con las de otros registros poblacionales de España y las del EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins), realizando una descripción clinicoepidemiológica de los distintos tipos.

Metodología

Los datos para este estudio descriptivo de los años 1990–2004 en Asturias se obtuvieron de la base de datos del RDCA (Registro de Defectos Congénitos de Asturias) mediante los códigos 7490–7492 y Q35–Q37 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 9 y CIE-10, respectivamente. Los casos se dividieron en 3 grupos: labiales (L), palatinas (P) y con ambas (L+P), ya que, aunque tradicionalmente se consideraba a las fisuras labiopalatinas como una forma más grave de fisura labial, actualmente en la literatura médica se plantea que las fisuras labiopalatinas pueden constituir una entidad diferente de las labiales, al menos en algunos casos⁷. También se

clasificaron en aisladas o asociadas a otras anomalías o síndromes. El análisis del diagnóstico prenatal se centró en los casos aislados.

El RDCA es un registro de base poblacional, es decir, pretende la captación de los casos de defectos congénitos ocurridos en nacidos vivos, mortinatos y abortos inducidos (AI), con madres que residan en Asturias. Las características del RDCA están ampliamente descritas y recogidas en la página web del EUROCAT^{8,9} con el que comparte, en lo fundamental, una metodología común.

Los 7 hospitales públicos de Asturias (Jarrio, Carmen y Severo Ochoa, San Agustín, Hospital Universitario Central de Asturias, Cabueñes, Alvarez-Buylla y Valle del Nalón) forman parte del RDCA desde su puesta en marcha en el año 1990, y se incorporó posteriormente el Hospital de Oriente, tras su apertura en 1996.

Las fuentes de información del RDCA son los Servicios de Pediatría/Neonatología y Obstetricia, el de Genética Clínica y la Unidad de Diagnóstico Prenatal, los servicios de Anatomía Patológica, los de Archivos e Historias Clínicas y los de Atención al Paciente; los Registros del Programa de Detección Neonatal de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria del Programa de Detección Prenatal de los Defectos del Tubo Neural, el Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo y el Registro de Mortalidad de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.

Los casos de defectos congénitos que han recogido los pediatras se envían mensualmente al registro, y se incluyen en la base de datos una vez completados (si es preciso se requiere información adicional). Anualmente, con el fin de completar el proceso de captación, se realiza una búsqueda activa de casos cruzando la base de datos de los casos ya captados con el resto de las fuentes de información mencionadas. El Servicio de Archivos e Historias Clínicas

aporta mayor número de casos nuevos, a través del sistema del Conjunto Mínimo Básico de Datos, común a todos los hospitales y que se refiere a los diagnósticos en el momento del alta hospitalaria del caso.

El RDCA realiza un sistema de vigilancia y captación de casos diagnosticados hasta los 5 años de vida. Los casos de defectos congénitos registrables incluyen los definidos por el EUROCAT y excluyen las anomalías menores y aisladas también recogidas en su manual operacional. El EUROCAT está constituido por 43 registros europeos (20 países) de base poblacional, incluido el RDCA.

El RDCA está financiado por la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios y el Servicio de Salud del Principado de Asturias, y a su grupo de trabajo lo integran pediatras, genetistas y una epidemióloga de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.

Resultados

De los 147 casos de defectos de labio y paladar registrados por el RDCA durante los años 1990–2004 se excluyeron los defectos de úvula (2 casos: un síndrome de Wolf Hirschhorn con úvula bífida y un síndrome de Di George con agenesia de úvula), con lo que quedó un total de 145 casos incluidos en este estudio.

De ellos, 39 casos (26,9%) eran del grupo L, 41 casos (28,3%) eran del grupo L+P y 65 casos (44,8%) eran del grupo P. Estos defectos orofaciales se presentaron asociados a otras anomalías en un 40,7% de los casos, y de ellos el 13,1% formaba parte de un síndrome y el 9,0% formaba parte de una secuencia (en su totalidad fueron secuencias de Pierre Robin), como se refleja en la tabla 1. Los síndromes están recogidos en la tabla 2, así como las anomalías congénitas asociadas de los casos no pertenecientes a una entidad reconocida en la tabla 3. Una de las anomalías asociadas a la fisura de labio (L) es ausencia de estómago, que suele ser un hallazgo ecográfico prenatal que se corresponde con otras anomalías (atresia de esófago, casi siempre).

La prevalencia total en este período fue de 14,4 por cada 10.000 nacidos (IC del 95%: 11,74–16,30), y las prevalencias en los diferentes trienios fueron similares (tabla 4). En la tabla 5 se comparan las prevalencias de nuestro registro con las del EUROCAT y con otros registros poblacionales españoles de igual metodología (Registro de Anomalías

Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco y Registro de Defectos Congénitos de Barcelona)¹⁰. Estos defectos congénitos (DC) fueron, globalmente, más frecuentes en los niños; la razón de masculinidad (n.º de casos en niños/n.º de casos de niñas) fue de 1,2 (21/18) en el grupo L; de 1,6 (25/16) en el grupo L+P, y de 0,8 (30/35) en el grupo P.

La edad de los padres fue similar en los diferentes grupos: 1) edad materna media: en el grupo L, 29,2 años; en el grupo L+P, 28,8 años, y en el grupo P, 30,4 años; 2) edad paterna media: en el grupo L, 31,2 años; en el grupo L+P, 31,8 años, y en el grupo P, 32,7 años.

El diagnóstico prenatal fue positivo en 18 (12,4%) casos, y fue aun más bajo considerando únicamente los casos aislados (4,6%): el 6,6% en los L aislados, el 4% en los L+P y el 0% en los P (en el 7,3% del conjunto de los L y L+P aislados).

De los 9 AI registrados, 4 casos fueron del grupo L: un síndrome de Down y 3 casos con anomalías asociadas (un caso con anencefalia, otro con holoprosencefalia y el tercero con ausencia de estómago), 4 casos del grupo L+P: 3 síndromes (2 de Patau y uno de Edwards) y un polimalformado (con

Tabla 2 Distribución en los defectos de labio y paladar de los síndromes reconocidos

Síndromes reconocidos	L	L+P	P	Total
Patau (T13)	–	4	–	4
Edwards (T18)	1	1	–	2
Trisomía parcial 10 q+	–	–	2	2
Wolf (4p–)	–	–	4	4
Down	1	–	–	1
Charge	–	1	–	1
Alcohólico fetal	–	–	1	1
Cornelia de Lange	–	–	1	1
Neu-Laxova	–	–	1	1
Neurofibromatosis	–	–	1	1
Orofaciodigital	–	–	1	1
Van der Woude	–	–	1	1

L: labial; L+P: labiopalatino; P: palatino.

Tabla 1 Distribución de los defectos de labio y paladar según el tipo de fisura: labial, labiopalatino o palatino

	L n (%)	L+P n (%)	P n (%)	Total n (%)
<i>Aislados</i>	30 (76,9)	25 (61,0)	31 (47,7)	86 (59,3)
<i>Asociados a otras anomalías</i>	9 (23,0)	16 (39,0)	34 (52,3)	59 (40,7)
• Síndromes reconocidos		6 (14,6)	11 (16,9)	19 (13,1)
• Secuencias*	2 (5,1)			
• No entidad reconocida	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (20,0)	13 (9,0)
	7 (17,9)	10 (24,4)	10 (15,4)	27 (18,6)
Total	39 (100,0)	41 (100,0)	65 (100,0)	145

L: labial; L+P: labiopalatino; P: palatino.

*Única secuencia registrada: Pierre Robin.

Tabla 3 Anomalías asociadas a los defectos de labio y paladar en los casos no pertenecientes a una entidad reconocida

Tipo de anomalía asociada	L	L+P	P	Total
<i>Osteomusculares</i>	3	8	7	18
• Hexadactilia				
• Tetradactilia	1	–	–	1
• Pies equinos, talos, etc. no reductibles	1	–	–	1
• Vertebrocostales	–	3	3	6
• Hernia diafragmática	–	2	2	4
• Onfalocele	–	1	–	1
• Otras (camptodactilia, aracnodactilia, sindactilia, etc.)	–	1	–	1
	1	1	2	4
<i>Cardiopatías congénitas</i>	4	5	4	13
• Ventriculo único				
• Ductus	1	–	–	1
• CIA	1	1	2	4
• CIV	2	3	1	6
	–	1	1	2
<i>SNC</i>	3	3	3	9
• Anencefalia				
• Holoprosencefalia	1	–	1	2
• Hipoplasia del cuerpo calloso	1	2	–	3
• Hidrocefalia	1	–	–	1
• Microcefalia	–	–	1	1
	–	1	1	2
<i>Óticas-faciales-cervicales</i> (mamelones preauriculares bilaterales, microtia, pterigium colli, hipotelorismo, micrognatia, etc.)	1	4	4	9
<i>Genitales</i>	1	2	3	6
• Hipospadias				
• Criptorquidia	–	–	1	1
• Útero bicorne	1	–	2	3
• Micropene	–	1	–	1
	–	1	–	1
<i>Digestivas</i>	1	3	1	5
• Ano anterior				
• Ano imperforado	–	1	1	2
• Atresia de esófago	–	1	–	1
• Agenesia de estómago	–	1	–	1
	1	–	–	1
<i>Oculares</i> (coloboma, cataratas)	1	1	2	4
<i>Tegumentarias</i> (aplasia cutis, hipoplasia ungueal, etc.)	–	3	1	4
<i>Nefrológicas</i> (quistes renales, agenesia renal y doble sistema pielocalicial)	–	3	–	3
<i>Respiratorias</i> (atresia de coanas e hipoplasia pulmonar)	1	1	–	2

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; L: labial; L+P: labiopalatino; P: palatino.

holoprosencefalia, onfalocele, hernia diafragmática y atresia de ano, entre otros defectos congénitos) y sólo uno en el grupo P: un caso de acráneo. Hubo 4 mortinatos: 2 síndromes (uno del grupo P y uno del L+P), un caso con anomalías asociadas del grupo L+P y un caso aislado del grupo L (de 26 semanas de gestación). El resto fueron nacidos vivos.

Los fallecimientos durante la primera semana de vida fueron 3 síndromes: uno de Edwards (grupo L), uno de Cornelia de Lange (P) y una trisomía parcial 10q+ (P). Se registraron, además, otros 3 fallecimientos antes de los 3 meses de vida: un síndrome de Patau (L+P), un síndrome de Wolf (P) y un polimalformado (P).

Discusión

Los defectos congénitos presentan unas tasas de prevalencia variables debido, al menos en parte, a la diferente metodología empleada para la recogida de los datos. Incluso los registros de base poblacional, más sensibles y con menos sesgos que los de base hospitalaria, podrían estar influenciados por diferencias metodológicas, como las indicadas por Hobbs en el método de búsqueda de los casos, las fuentes, el criterio de inclusión de los casos, el límite de edad para el momento del diagnóstico, la precisión diagnóstica, el método de confirmación del diagnóstico¹¹,

Tabla 4 Prevalencia total de los defectos de labio y paladar en Asturias durante los años 1990-2004

Años	L			L+P			P			Total				
	Nacidos	Casos	Prev. total	IC del 95%	Casos	Prev. total	IC del 95%	Casos	Prev. total	IC del 95%	Casos	Prev. total	IC del 95%	
1990-1992	22.889	7	3,1	0,8	5,3	2,2	0,3	4,1	14	6,1	2,9	26	11,4	7,0
1993-1995	20.191	11	5,4	2,2	8,7	6,9	3,3	10,6	11	5,4	2,2	36	17,8	12,0
1996-1998	19.301	4	2,1	0,0	4,1	2,6	0,3	4,9	14	7,2	3,5	23	11,9	7,0
1999-2001	20.067	10	5,0	1,9	8,1	4,5	1,6	7,4	14	7,0	3,3	33	16,4	10,8
2002-2004	21.004	7	3,3	0,9	5,8	3,8	1,2	6,4	12	5,7	2,5	27	12,8	8,0
1990-2004	103.452	39	3,8	2,6	4,9	4,0	2,7	5,2	65	6,3	4,8	145	14,0	11,7

IC: intervalo de confianza; L: labial; L+P: labiopalatino; P: palatino.

etc. Esto es aún más marcado al valorar las anomalías asociadas (con expresión clínica variable)⁵, los síndromes y las secuencias: el rápido avance científico que permite el diagnóstico genético con más frecuencia, los cambios terminológicos (inicialmente el Pierre Robin se consideraba un síndrome, pero actualmente está incluido dentro de las secuencias), etc. Para tratar de minimizar estas diferencias es fundamental unificar criterios y seguir una metodología lo más parecida posible, como ocurre con el caso de los registros pertenecientes al EUROCAT.

Durante el período de los 15 años considerados en este estudio, la prevalencia total de fisuras labiales y fisuras palatinas en Asturias fue similar a la media del EUROCAT y superior a la registrada en el País Vasco y en Barcelona. Esta diferencia fue más marcada aún entre las fisuras palatinas. No hemos comparado nuestras prevalencias con las del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), dada la diferente metodología seguida (recoge casos diagnosticados en los primeros 3 días de vida y no incluye los AI).

En Asturias, la frecuencia de anomalías asociadas (excluyendo los síndromes y secuencias reconocidos) fue mayor en el grupo L+P (24,4%), aunque en menor proporción que la presentada por Calzonari (34%) en su análisis de 21 años del EUROCAT (34%) y los referidos por Milerad (28%)^{1,12}. Los defectos osteomusculares fueron las anomalías congénitas más frecuentes, seguidos de las cardiopatías y los defectos del sistema nervioso central, al igual que en el global del EUROCAT. Respecto de estos últimos defectos, hay que resaltar su gravedad, como fueron los casos asociados a anencefalia, holoprosencefalia e hipoplasia del cuerpo calloso. Las fisuras palatinas tuvieron un mayor porcentaje de síndromes y secuencias reconocidas (el 16,9 y el 20,0%, respectivamente), y destacaron de forma marcada la secuencia de Pierre Robin y en menor medida la trisomía parcial 10q+ y el síndrome de Wolf. Los casos sindrómicos de las fisuras labiopalatinas (14,6%) en su mayoría eran las trisomías 13 y 18. Las fisuras labiales fueron las que se asociaron con menor frecuencia a síndromes (5,1%) y las que en mayor porcentaje se presentaron aisladas (76,9%).

Aunque se registraron más niños con fisuras labiales (con o sin fisura palatina), la razón de masculinidad encontrada en Asturias fue menor a la del EUROCAT en el grupo L (1,2 frente a 1,6) y similar en el grupo L+P (1,6 frente a 1,7)¹³.

El diagnóstico prenatal de los casos aislados fue muy bajo, lo que se produjo únicamente en los grupos L y L+P. Clementi, en el estudio EUROSCAN (Estudio Multicéntrico Europeo sobre Detección Prenatal por Ecografía de Malformaciones Congénitas), encontró un diagnóstico prenatal positivo en un 18% en las fisuras labiales con o sin fisura palatina aisladas y en el 0,9% de las palatinas, valores superiores a los del RDCA (el 7,3 y el 0%). Y destaca que la detección de fisuras aisladas del paladar no es factible en una ecografía prenatal de rutina¹⁴.

En Asturias, no hubo ningún AI entre las fisuras aisladas; se registraron, en su mayoría, en los casos de fisuras con anomalías asociadas. Este hecho podría explicarse por un posible infradiagnóstico en AI por otros motivos, es decir, la dificultad del diagnóstico prenatal de los casos aislados así como el escaso número de estudios necrópsicos. Todos

Tabla 5 Tasas de prevalencias por cada 10.000 en Asturias, otros registros españoles y el European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins

	RDCA (1990–2004)		EUROCAT (1990–2004)		RACAV (1990–2004)		REDCB (1992–2003)	
	N.º	Prev. total	N.º	Prev. total	N.º	Prev. total	N.º	Prev. total
L y L+P	80	7,7	7.820	9,1	154	6,1	94	6,2
P	65	6,3	4.906	5,7	113	4,5	52	3,4
Total	145	14,0	12.726	14,8	267	10,5	146	9,6

EUROCAT: European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins; L: labial; L+P: labiopalatina; P: palatina; RACAV: Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco; RDCA: Registro de Defectos Congénitos de Asturias; REDCB: Registro de Defectos Congénitos de Barcelona.

los casos de mortinatos (excepto un prematuro) y fallecimientos en el período neonatal fueron síndromes graves y polimalformados. Aunque Ngai defiende en su estudio un aumento de la mortalidad perinatal en los casos con fisuras aisladas, realmente les atribuye directamente a estos DC la causa de muerte, sin analizar otras posibles causas¹⁵. En Asturias, la mortalidad perinatal de las fisuras labiales o palatinas estuvo asociada a la presencia de otros defectos congénitos graves o síndromes, tal como se ha visto en otros estudios³.

En conclusión, la prevalencia total de los defectos de labio o paladar en Asturias fue de 14,4 por cada 10.000 nacidos, similar a la de otros países europeos, al igual que su frecuente asociación a otros DC (fundamentalmente esqueléticos, del sistema nervioso y cardiopatías) así como a síndromes o secuencias, lo que obliga a un examen minucioso tanto en la exploración del neonato con estos DC como en la ecografía prenatal.

Financiación

Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a las gerencias y trabajadores de los hospitales públicos del Principado de Asturias (Hospital de Jarrío, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Hospital San Agustín, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital de Cabueñes, Hospital Grande Covián, Hospital Valle del Nalón, y Hospital Álvarez Buylla), que han colaborado en la recogida de datos y facilitado en todo momento nuestra labor.

Bibliografía

- Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: A prospective, population-based study. *Pediatrics*. 1997;100:180–6.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37:41–7.
- Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43:571–6.
- Nopoulos P, Langbehn DR, Canady J, Magnotta V, Richman L. Abnormal brain structure in children with isolated clefts of the lip or palate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:753–8.
- Wyszynski DF, Sákózi A, Czeizel AE. Oral clefts with associated anomalies: Methodological issues. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43:1–6.
- Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ, EUROCAT Working Group. Epidemiology of cleft palate in Europe: Implications for genetic research. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41:244–9.
- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: Are they distinct defects?. *Am J Epidemiol*. 2005;162:448–53.
- EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) [citado 23 Nov 2008]. Disponible en: URL: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>.
- Mosquera Tenreiro C, Riaño Galán I, Rodríguez Dehli C, Fernández Toral J, Moro Bayón C, Rodríguez Fernández A, et al. Frecuencia y tendencia temporal de los defectos congénitos en Asturias. La necesidad de la vigilancia clínico-epidemiológica. *Gaceta Sanitaria*. En prensa 2009.
- Salvador J, García-Miñaur S, Caballín MR, Mosquera C, Baena N, García, E, et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr*. 1998;48:575–82.
- Hobbs CA, Hopkins SE, Simmons CJ. Sources of variability in birth defects prevalence rates. *Teratology*. 2001;64:S8–13.
- Calzonari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A*. 2007;143:528–37.
- EUROCAT and Orofacial Clefts: The epidemiology of orofacial clefts in 30 European regions [citado 23 Nov 2008]. Disponible en: URL: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Orofacial-Report.pdf>.
- Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C, EUROSCAN study group. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: Experience from 20 European registries. *Prenat Diagn*. 2000;20:870–5.
- Ngai CW, Martin WL, Tonks A, Wyldes MP, Kilby MD. Are isolated facial cleft lip and palate associated with increased perinatal mortality? A cohort study from the West Midlands Region, 1995–1997. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17:203–6.