



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Defectos de cierre orofaciales: paladar hendido y labio leporino. Una revisión bibliográfica

G.H. Díaz Casado y G.J. Díaz Grávalos*

Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Cea, Cea, Ourense, España

Recibido el 3 de abril de 2012; aceptado el 25 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 24 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Labio leporino;
Fisura del paladar;
Epidemiología;
Factores de riesgo;
Etiología;
Medio ambiente
y salud pública

KEYWORDS

Cleft lip;
Cleft palate;
Epidemiology;
Risk factors;
Aetiology;
Environment
and public health

Resumen Los defectos de cierre orofaciales son un problema relativamente frecuente que supone un importante consumo de recursos sanitarios, además del sufrimiento que llevan implícito para el paciente y su familia. Existen diversas teorías que explican su origen, aunque ninguna tiene evidencias suficientemente sólidas. Las más aceptadas suponen una importante base genética que podría verse modificada por la presencia de agentes externos. Conocer las causas que los provocan permitiría intentar prevenir su aparición, campo en el que el médico de familia puede tener un importante papel.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Orofacial closure defects: Cleft lip and palate. A literature review

Abstract Orofacial clefts are a common problem that can lead to significant healthcare use and costs, as well as suffering on the part of the affected individuals and families. There are several theories explaining their origin, but some of the findings are inconsistent. The most accepted theories involve a major genetic basis that could be modified by the presence of external agents. Understanding the underlying causes could help to prevent its occurrence, an area in which the family physician can play an important role.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los defectos de cierre orofaciales son los defectos de nacimiento craneofaciales más frecuentes¹, con una incidencia, en conjunto, que se sitúa en 1 de cada 700 nacidos vivos².

Los defectos de cierre orofaciales pueden ser clasificados anatómicamente como aquellos que afectan al paladar secundario (paladar blando y duro), denominados paladar hendido aislado, y aquellos que afectan al paladar primario y se acompañan de defectos de cierre del labio, acompañados o no de paladar hendido. Esta distinción es importante porque se apoya sobre bases embriológicas³⁻⁵.

Estos defectos se producen a causa de una embriopatía en la que se produce una soldadura incompleta o imperfecta del proceso maxilar con el mamelón nasal correspondiente,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gdravalos@hotmail.com
(G.J. Díaz Grávalos).

dando lugar a un labio leporino, o una soldadura defectuosa de las crestas palatales entre sí⁶.

El labio leporino se asocia con el paladar hendido o fisura palatina en alrededor del 75% de los casos⁷. La incidencia de labio leporino, asociado o no a fisura palatina, varía de forma significativa en función de la raza, mientras que la incidencia de fisura palatina se relaciona con la raza y se considera normal entre 1/1.500-2.000 nacidos vivos⁸. Entre el 60 y el 80% de los labios leporinos con o sin fisura palatina corresponden a varones. Es 2 veces más frecuente que sea unilateral, y afecta habitualmente al lado izquierdo⁷. Harville et al.³, en Noruega, determinaron que la prevalencia era de 0,85/1.000 nacidos vivos para labio leporino con paladar hendido y de 0,61/1.000 nacidos vivos para labio leporino.

Los defectos de cierre suponen una carga psicológica y económica para las familias afectadas y para la sociedad. Boulet et al.⁹ calcularon unos costes en EE. UU. unas 8 veces más altos que los niños sin defectos, considerando solo los gastos sanitarios. En general, los niños y adultos que padecen defectos de cierre presentan menor calidad de vida relacionada con la salud¹⁰, alteraciones psicológicas y del comportamiento¹¹, o pobre concepto de sí mismos¹².

Puesto que aceptamos que la prevención ofrece generalmente mejores resultados que el tratamiento, tanto desde el punto de vista del ahorro económico como desde el punto de vista del ahorro en sufrimiento por parte del paciente y sus familias, conocer la posible influencia de diferentes agentes sobre la aparición de estos defectos supone la posibilidad de intervenir sobre el proceso para impedir que se produzca. Con este planteamiento, el objetivo de la presente revisión es analizar las hipótesis que sobre la causa de los defectos de cierre orofaciales existen en la literatura médica, en particular aquellas en las que el médico de atención primaria puede intervenir de forma preventiva.

Para ello, se realizó una búsqueda y revisión de la bibliografía existente sobre el tema. Se consultó la base de datos Medline a través de PubMed, a lo largo del mes de noviembre de 2011. No se establecieron restricciones temporales o de idioma en las búsquedas. Los términos descriptores utilizados fueron *cleft lip*, *cleft palate*, *cleft lip and palate*, *epidemiology*, *risk factors*, *review*, *etiology*, *genetics*, *environment* y sus combinaciones en PubMed.

Se incluyeron todos los estudios que analizaban hipótesis que pudieran explicar la aparición de los defectos de cierre. También se incluyeron aquellos que ofrecían datos sobre la frecuencia del problema y mecanismos de producción del mismo. Fueron excluidos aquellos artículos cuyo objetivo primordial era la descripción de las diferentes técnicas de tratamiento de los defectos, así como las revisiones de otros artículos. Se seleccionaron preferentemente aquellos que utilizaban técnicas de metaanálisis o revisiones sistemáticas.

Los artículos incluidos fueron seleccionados en función de su objetivo principal. Dada la heterogeneidad de los estudios incluidos (métodos, poblaciones de estudio) se optó por una síntesis descriptiva.

Con estos criterios se seleccionaron 51 referencias. Los principales tópicos recogidos en la literatura médica pueden resumirse en los apartados siguientes.

Consideraciones generales

La frecuencia al nacimiento de los defectos de cierre orofaciales solamente es bien conocida en algunas partes del mundo. Las diferencias pueden ser más marcadas en el caso de los defectos aislados del paladar, puesto que estos son menos evidentes. Se constata también una distribución geográfica, de tal forma que las tasas de labio leporino asociado a fisura palatina son más altas en Iberoamérica y Asia y más bajas en Israel, Sudáfrica y sur de Europa. Mientras, las tasas de paladar hendido aislado fueron más elevadas en Canadá y norte de Europa, y bajas en partes de Iberoamérica y Sudáfrica. El análisis de los grupos poblacionales que han emigrado muestra que la incidencia es similar a la del área de origen.

Los defectos de cierre tipo labio leporino más fisura palatina son más frecuentes en varones, mientras que la fisura palatina aislada es más frecuente en mujeres¹³. No se han demostrado asociaciones consistentes entre la presencia de defectos de cierre y la situación socioeconómica, aunque las diferencias de registro existentes en las diversas regiones del mundo podrían alterar estos datos¹³.

Etiologías genéticas de los defectos de cierre orales

Numerosos estudios sugieren que la genética tiene un papel primordial en la aparición del proceso¹⁴. Clínicamente, cuando el defecto de cierre orofacial aparece con otras malformaciones dentro de patrones reconocibles se clasifica como defecto de cierre sindrómico. Si aparece como un hecho aislado o si no es posible identificar el síndrome se denomina defecto de cierre no sindrómico. El número de síndromes que presentan defectos de cierre es muy elevado, pero no siempre la distinción entre cuadros sindrómicos o defectos aislados es posible.

Aproximadamente el 70% de todos los casos de labio leporino con paladar hendido y el 50% de los casos de paladar hendido se consideran no sindrómicos¹⁵⁻¹⁷. El resto de los cuadros pertenecen a un amplio grupo de síndromes malformativos, incluyendo alrededor de 500 síndromes mendelianos, es decir, que dependen de un solo defecto genético y son heredados siguiendo las leyes de Mendel con niveles variables de penetrancia y expresividad (pueden ser consultados en OMIM [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/]), así como aquellos que son secundarios a defectos cromosómicos o teratógenos^{18,19}.

Factores medioambientales

Diferentes observaciones epidemiológicas condujeron al convencimiento de que determinados agentes ambientales podrían desempeñar un papel en la producción de los defectos de cierre oral. Entre ellas, la falta de concordancia total entre gemelos monocigóticos o las variaciones sociales, geográficas o étnicas en su incidencia²⁰. La teoría más aceptada es que los agentes externos actúan sobre un terreno genético predispuesto. Así, parece que el medio interactúa con la genética materna y fetal, de tal forma que la variación genética es la que modula el riesgo de defectos.

La edad avanzada, tanto en la madre como en el padre, incrementa el riesgo de aparición de labio leporino con paladar hendido en los hijos. Del mismo modo, la edad paterna avanzada, pero no la materna, incrementa el riesgo de aparición de hijos con paladar hendido aislado²¹.

Van Rooij et al.²² determinaron que no utilizar suplementos de ácido fólico, mantener una dieta baja en folatos y la existencia de un determinado genotipo se asociaban a la aparición más frecuente de labio leporino con paladar hendido, al igual que Wilcox et al.²³. En la misma línea, un metaanálisis de 41 estudios mostró que el consumo de ácido fólico periconcepcional se asociaba con un descenso en el riesgo de varias anomalías congénitas, entre ellas labio leporino con fisura palatina, encontrándose en estudios de casos y controles un descenso de casos cuantificado en un OR de 0,6, cifra similar al descenso observado en estudios de cohortes (OR 0,58)²⁴. Itikala et al.²⁵ encontraron una reducción del riesgo de aparición de labio leporino con fisura palatina en recién nacidos que alcanzó el 48% en mujeres que usaban polivitamínicos con ácido fólico (OR 0,52). Una reducción similar se encontró en el estudio de Krapels et al. (OR 0,6)²⁶.

No toda la evidencia disponible apoya la utilidad del ácido fólico en la prevención de este defecto. Así, Bille et al.²⁷ no fueron capaces de determinar una disminución en la incidencia de labio leporino con fisura palatina en Dinamarca, a pesar de la generalización de la recomendación de uso del ácido fólico en la etapa periconcepcional, lo mismo que una reciente revisión Cochrane²⁸. A similar conclusión llegan Wehby et al.²⁹ en una reciente y amplia revisión, o Johnson et al.³⁰. Por otra parte, dado que es conocido que la suplementación con ácido fólico previene los defectos de cierre del tubo neural, será difícil conseguir realizar un estudio que permita diferenciar sus efectos sobre los defectos de cierre oral, dado que cualquier estudio de intervención no sería ético.

Hay estudios que demuestran asociación inversa entre consumo de frutas y verduras en el embarazo y aparición de defectos de cierre en el recién nacido³¹. El defecto de vitamina B₆ se asoció con la aparición de defectos de cierre en Países Bajos³² y Filipinas³³. Otros nutrientes, como el cinc, también han sido involucrados en la aparición de defectos de cierre orofacial: un estudio en Países Bajos demostró una menor concentración de cinc en los eritrocitos de afectados respecto a no afectados, tanto en las madres como en los niños³⁴.

Existen diferentes resultados respecto al consumo de alcohol. Romitti et al.³⁵ encontraron asociación débil entre la aparición de defectos de cierre y el consumo de alcohol, sin significación estadística. Por su parte, Lorente et al.³⁶ encontraron asociación significativa, lo mismo que respecto al consumo de tabaco. Al mismo resultado respecto al tabaco llegó un metaanálisis de Little et al.³⁷, tanto en los defectos que suponen paladar hendido como en los que muestran labio leporino con fisura palatina, o el seguimiento realizado en una amplia cohorte danesa que demostró asociación entre el consumo de tabaco y los defectos de cierre orofacial³⁸. En sentido contrario, Lieff et al.³⁹ no demostraron asociación entre consumo de tabaco y cualquiera de los defectos de cierre analizados. Algún estudio de seguimiento demostró relación entre excesivo consumo de café y aparición de labio leporino

con fisura palatina, aunque la solidez de la asociación es escasa⁴⁰.

También la obesidad ha sido relacionada con la aparición de estos defectos. Recientemente, Stott-Miller et al.⁴¹ realizaron un estudio de casos y controles en el que se constató un incremento del riesgo de defectos de cierre en los hijos de mujeres con índice de masa corporal por encima de 30 mg/kg².

La contaminación ambiental también ha sido involuacrada. Algunos estudios muestran relación entre la presencia de incineradoras de basuras en las cercanías y la aparición de defectos de cierre, aunque la asociación es baja y los estudios de calidad limitada⁴². A conclusión similar llegaron Marshall et al.⁴³ valorando la asociación entre exposición materna a contaminantes en el aire y aparición de defectos. Tampoco un meta-análisis sobre la utilización de productos de desinfección en el agua, básicamente cloro, mostró relación con la aparición de defectos de cierre orofacial⁴⁴.

Respecto al consumo de fármacos, una revisión de estudios de cohortes no fue capaz de encontrar asociación entre la presencia de estas malformaciones y el uso del antiépiléptico carbamacepina⁴⁵. Sin embargo, el diazepam y otros antiépilépticos como la fenitoína y el fenobarbital sí que incrementan el riesgo de aparición de anomalías⁴⁶. Respecto al uso de corticoides, existen evidencias divergentes, con estudios que encontraron asociación⁴⁷ y otros en los que no se consiguió demostrarla⁴⁸. Respecto a los antibióticos, en general no se ha demostrado asociación, salvo para la nitrofurantoína⁴⁹. También existen análisis que demuestran un incremento del riesgo de paladar hendido en función del número de fármacos que utilizaban los padres en el período periconcepcional, siendo menos frecuente cuando existe un bajo consumo paterno (OR 4,5) y materno (OR 2,0)²⁶.

Igualmente la presencia de infecciones en la madre durante el embarazo se ha considerado un factor de riesgo de aparición de los defectos de cierre orofacial, puesto que las infecciones virales activan el interferón y existe una asociación de la presencia de defectos con el gen *IRF6*⁵⁰, relacionado con dicha activación.

Conclusiones

El proceso de desarrollo de la cavidad oral es complejo y sensible a que se produzcan problemas en diferentes puntos del mismo que pueden conducir a la aparición de defectos de cierre. Los factores genéticos que desembocan en la aparición de defectos de cierre orofaciales no son bien conocidos, a pesar del progreso experimentado en los últimos años desde el punto de vista de los estudios relacionados con la genética. Los estudios son consistentes con que uno, o unos pocos loci, ejerzan efectos importantes sobre la expresión fenotípica, a pesar de que no se ha identificado ningún gen concreto como necesario para la aparición del defecto de cierre. El consenso actual es que la etiología genética de los defectos es compleja, con varios loci mostrando su responsabilidad en diversos estudios. Algunos de esos loci pueden ser genes de susceptibilidad para factores ambientales, algunos pueden ser loci modificadores y otros pueden ser loci «necesarios»⁵¹.

Respecto a los agentes exógenos, la evidencia disponible no es sólida en conjunto, con resultados contradictorios,

sobre todo por el carácter observacional de los estudios. No obstante, la recomendación de evitar tóxicos (tabaco, alcohol, contaminantes), la suplementación vitamínica pre-concepcional de la alimentación materna, en particular con ácido fólico, e intentar reducir al máximo la exposición a fármacos de ambos progenitores parecen argumentos lógicos para intentar reducir la aparición de estos defectos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Strong EB, Buckmiller LM. Management of the cleft palate. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2001;9:15–25.
- McInnes RR, Michaud J. Developmental biology: frontiers for clinical genetics. *Clin Genet.* 2002;61:248–56.
- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Åbyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol.* 2005;162:448–52.
- Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Åbyholm F, Vindenes H. Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:389–95.
- Ferguson MW. Palate development. *Development.* 1988;103 Suppl:41–60.
- Jiménez González L. Embriología humana normal y patológica. 2.ª ed. Heroldo: Zaragoza; 1972.
- Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1191–215.
- Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, Pavy B, Psaume J, Mignettefferaud G. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. *J Med Genet.* 1982;19:8–15.
- Boulet SL, Grosse SD, Honein MA, Correa-Villaseñor A. Children with orofacial clefts: health care use and costs among a privately insured population. *Public Health Rep.* 2009;124:447–53.
- Wehby G, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and health care use and costs. *Oral Dis.* 2010;16:3–10.
- Millard T, Richman LC. Different cleft conditions, facial appearance, and speech: relationship to psychological variables. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38:68–75.
- Broder H, Strauss RP. Self-concept of early primary school age children with visible or invisible defects. *Cleft Palate J.* 1989;26:114–7.
- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374:1773–85.
- Bianchi F, Calzolari E, Ciulli L, Cordier S, Gualandi F, Pierini A, et al. Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with referente to the role of folic acid. *Epidemiol Prev.* 2000;24:21–7.
- Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J.* 1988;25:16–20.
- FitzPatrick D, Farrall M. An estimation of the number of susceptibility loci for isolated cleft palate. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1993;13:230–5.
- Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peanchitlertkajorn S, et al. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002;39:149–56.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: synthesizing genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12:167–78.
- Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2004;26:7–16.
- Lidral AC, Moreno LM. Progress towards discerning the genetics of cleft lip. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:731–9.
- Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AMN, Murray JC, et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology.* 2005;16:311–6.
- van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, Ocké MC, Zielhuis GA, Goorhuis-Brouwer SM, et al. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol.* 2003;157:583–91.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Åbyholm F. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 2007;334:464.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28:680–9.
- Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology.* 2001;63:79–86.
- Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-van den Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, et al. Periconceptual health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:613–20.
- Bille C, Knudsen LB, Christensen K. Changing lifestyles and oral clefts occurrence in Denmark. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42:255–9.
- De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptual folate supplementation for preventing birth defects (Review). *The Cochrane Library.* 2010 [consultado 10 Nov 2011]. Disponible en: www.thecochranelibrary.com
- Wehby G, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis.* 2010;16:11–9.
- Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol.* 2008;37:1041–58.
- Krapels IPC, van Rooij IALM, Ocké MC, West CE, van der Horst CMAM, Steegers-Theunissen RPM. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *J Nutr.* 2004;134:3106–13.
- Wong WY, Eskes TKAB, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM, et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocystinemia. *Teratology.* 1999;60:253–7.
- Munger RG, Sauberlich HE, Corcovan C, Nepomuceno B, Daack-Hirsch S, Solon FS. Maternal vitamin B-6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:464–71.
- Krapels IP, Rooij IA, Wevers RA, Zielhuis GA, Spauwen PH, Brussel W, et al. Myo-inositol, glucosa and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study. *BJOG.* 2004;111:661–8.
- Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptual alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol.* 2007;166:775–85.
- Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, The Occupational Exposure, Congenital Malformation Working Group. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Health.* 2000;90:415–9.
- Little J, Cardy A, Munger R. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82:213–8.
- Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors – A case-control study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:173–81.
- Lieff S, Losan AF, Werler M, Staruss RP, Smith J, Mitchell A. Maternal cigarette smoking during pregnancy and

- risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol.* 1999;150:683-94.
40. Johansen AMW, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Devron CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1216-22.
41. Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24:502-12.
42. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health.* 2009;8:60.
43. Marshall EG, Harris G, Wartenberg D. Oral clefts defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:205-15.
44. Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Grellier J, Bennett J, Best N, Iszatt N. Chlorination disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies: review and meta-analyses. *Environ Health Perspect.* 2009;117:1486-93.
45. Jentik J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c6581>.
46. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Lamer EJ, Finnell RH. Orofacial clefts and maternal anticonvulsant use. *Reprod Toxicol.* 1995;9:97-8.
47. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62:385-92.
48. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796-804.
49. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:978-85.
50. Acs NA, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:989-96.
51. Marazita ML, Money MP. Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg.* 2004;31:125-40.